Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG DES 5α-PREGNAN-3,20-DION IM PERIPHEREN VENENBLUT SCHWANGERER FRAUEN EINER GRUPPE MIT PATHOLOGISCHEN ÖSTRIOL- BZW. HPL-WERTEN UND EINER GESTOSEGRUPPE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESTATIONSALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dr. Eva Klemm-Wolfgramm, geb. Klemm

aus Stuttgart

1984

Библ.
Академии
наук

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

RADIOIMMUNOLOGISCHE BESTIMMUNG DES 5α-PREGNAN-3,20-DION IM PERIPHEREN VENENBLUT SCHWANGERER FRAUEN EINER GRUPPE MIT PATHOLOGISCHEN ÖSTRIOL- BZW. HPL-WERTEN UND EINER GESTOSEGRUPPE IN ABHÄNGIGKEIT VOM GESTATIONSALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Dr. Eva Klemm-Wolfgramm, geb. Klemm

aus Stuttgart

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. E. Schindler
2. Berichterstatter: Professor Dr. E. Kidess

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Für Andreas und Boris

Herrn Prof. Dr. med. A.E. Schindler danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung während der Durchführung der Untersuchungen.

Den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors der Universitätsfrauenklinik Tübingen, insbesondere Herrn Diplomchemiker M. Zwirner und den technischen Mitarbeiterinnen Frau Erna Mark und Frau Christa Veit schulde ich ebenfalls Dank.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	METHODEN	
2.1.	Auswahl der Proben	
2.1.1.	Normalkollektiv	4
2.1.2.	Pathologische Kollektive	4
2.2.	Gewinnung der Patientenseren	6
2.3.	Bestimmung des 5α-Pregnan-3,20-dion	6
2.3.1.	Extraktionsvolumen	6
2.3.2.	Bestimmung der individuellen Wiederfindung	7
2.3.3.	Hormonextraktion	7
2.3.4.	Säulentrennung	8
2.3.5.	Aufnahme des extrahierten 5α-Pregnan-3,20-dion	9
2.3.6.	Kontrollen	10
2.3.7.	Radioimmunoassay	
2.3.7.1.	Standardkonzentrationen	10
2.3.7.2.	Verdünnung des markierten Hormons	10
2.3.7.3.	Antiserumherstellung	11
2.3.7.4.	Bestimmung der Kreuzreaktionen des Antikörpers	11
2.3.7.5.	Antiserumverdünnung	12
2.3.7.6.	Durchführung des Radioimmunoassays	12
2.4.	Bestimmung des Östriols und Humanen Placentaren Lactogens (HPL)	16

Seite

2.5. Auswertung

2.5.1. Bestimmung und Umrechnung der Zählausbeuten 16

2.5.2. Übertragung der Patientendaten auf Computerkarten 16

2.5.3. Statistische Auswertung 16

3. MATERIAL

3.1. Geräte 18

3.2. Chemikalien 18

3.3. Lösungen 19

4. ERGEBNISSE

4.1. Kreuzreaktionen des Antikörpers 110/5 21

4.2. Säulentrennung von 5α-Pregnan-3,20-dion und Progesteron 21

4.3. Qualitätskontrolle der 5α-Pregnan-3,20-dion-Bestimmung 24

4.4. Bestimmung des Antikörpertiters für das Antiserum 110/5 25

4.5. Abhängigkeit der Nullbindung von der Inkubationsdauer des Radioimmunoassays 25

4.6. Mittelwert, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts von Östriol, HPL und 5α-DHP in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei den Kollektiven mit pathologischem E_3, HPL bzw. beim Gestosekollektiv 26

4.7. Varianzanalysen über die Konzentrationsverläufe von Östriol, HPL und 5α-DHP bei den 3 pathologischen Gruppen im Vergleich zum Normalkollektiv 33

4.7.1. Varianzanalyse zwischen dem Kollektiv mit pathologischen E_3 und Normalkollektiv 33

4.7.2. Varianzanalyse zwischen dem Kollektiv mit pathologischem HPL und dem Normalkollektiv 33

Seite

4.7.3. Varianzanalyse zwischen dem Gestose- und dem Normalkollektiv 34

4.8. Varianzanalyse über den Einfluß des Schweregrades der Gestose auf die Östriol-, HPL- und 5α-DHP-Konzentration 38

4.9. Individuelle Verläufe der 3 Hormonkonzentrationen am Beispiel einzelner Patientinnen 42

4.10. Untersuchung der Einflüsse mütterlicher Parameter auf die Hormonkonzentrationen

4.10.1. Alter der Mutter bei der Niederkunft 45

4.10.2. Einfluß der Parität 47

4.11. Untersuchung der Einflüsse kindlicher Parameter auf die Hormonkonzentrationen 47

4.11.1. Vergleich verschiedener Gewichtsklassen innerhalb der einzelnen Kollektive 47

4.11.2. Varianzanalyse zwischen pathologischen Kollektiven und Normalkollektiv innerhalb einer Gewichtsklasse 50

4.11.3. Untersuchung des Einflusses der Länge des Neugeborenen auf die mütterlichen Hormonwerte 52

4.11.4. Einflüsse des kindlichen Geschlechts auf die mütterlichen Hormonspiegel 55

5. DISKUSSION 57

6. ZUSAMMENFASSUNG 75

7. LITERATURVERZEICHNIS 77

ABKÜRZUNGEN

E_3	=	freies Östriol
HPL	=	Human Placental Lactogen
5α-DHP	=	5α-Dihydroprogesteron = 5α-Pregnan-3,20-dion
RIA	=	Radioimmunoassay
SSW	=	Schwangerschaftswoche
RR	=	nach der Methode von Riva Rocci bestimmter Blutdruck
GP	=	Gelatinepuffer
T	=	Tracer = radioaktiv markiertes Hormon
cmp	=	counts per minute = Zählausbeute pro Minute
SD	=	Standard Deviation = Standardabweichung
SEM	=	Standard Error of the Mean = Standardfehler des Mittelwerts
n	=	Anzahl der Proben
BSA	=	Rinderserumalbumin

1. EINLEITUNG

Eine der für Mutter und Kind gefährlichsten Erkrankungen während der Schwangerschaft stellt die EPH-Gestose dar, die durch die Entwicklung von Ödemen (E), Proteinurie (P) und Hypertonie (H) in der 2. Schwangerschaftshälfte charakterisiert ist.

Die Angaben über die Inzidenz der Erkrankung schwanken zwischen 3 bis 10% der hospitalisierten Schwangeren und Gebärenden. Bei 25% der perinatal verstorbenen Mütter (EASTMAN und HELLMAN, 1961) und 20 bis 40% der perinatal verstorbenen Kindern von Gestosepatientinnen (FRIEDBERG, 1965) soll eine Spätgestose mit der Todesursache in engem Zusammenhang stehen.

Zahlreiche Autoren haben sich mit der Frage der Entstehung des Gestosesyndroms beschäftigt.

Es gibt experimentelle Hinweise auf die pathogenetische Bedeutung einer veränderten Durchblutung von Gebärmutter und Plazenta (KUMAR, 1962). So kann beispielsweise bei trächtigen Tieren durch Drosselung der Blutzufuhr zur Plazenta eine reversible Hypertonie erzeugt werden. Die lokale Ischämie soll zur Freisetzung vasopressorischer Substanzen in der Plazenta führen, die für die Genese des Hochdrucks verantwortlich gemacht werden können.

Andere Autoren vermuten eine veränderte Reaktionsfähigkeit des Gefäßsystems als Voraussetzung für die Entstehung der Gestose (RAAB et al. 1956, EVERETT et al. 1978).

Mehrere Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen deuten auf eine Beteiligung des immunologischen Abwehrsystems der Mutter bei der Gestoseentwicklung hin (KAKU 1953, WILLEMS 1977).

Hiernach sollen nach akuter Einschwemmung einer größeren Menge fetaler Zellen durch Sensibilisierung der Mutter Antigen-Antikörperreaktionen ausgelöst werden, die Kapillarschädigungen, Blutungen, Fibrinablagerungen und lokale Nekrosen zur Folge haben.

Innerhalb der Vielzahl der bestehenden Hypothesen wird der plazentaren Minderdurchblutung als Ursache der Gestose zur Zeit die größte Beachtung geschenkt.
Als Folge einer Funktionsstörung der Plazenta wäre u.a. eine verminderte Progesteronsynthese zu erwarten, da dieses Hormon in der fortgeschrittenen Schwangerschaft zu einem überwiegenden Teil in der Plazenta gebildet wird.

SAMMOUR et al. konnten 1975 bei 80% der von ihnen behandelten Gestosepatientinnen eine klinische Verbesserung der Symptome durch i.m. Gabe von 200 mg Progesteron pro Tag erzielen.

Progesteron könnte aufgrund folgender bekannter physiologischer Wirkungen eine Rolle bei der Regulation des Blutdrucks zukommen:

1. es wirkt als Aldosteronantagonist und steigert damit die Natriurese
2. es wirkt dilatierend auf die glatte Muskulatur

CHESLEY und TEPPER wiesen 1967 nach, daß die normale Schwangerschaft mit einer erniedrigten Empfindlichkeit der Gefäße gegenüber infundiertem Aldosteron, und damit gegenüber erhöhtem Angiotensin II, einhergeht. EVERETT et al. zeigten 1978, daß die Sensibilität gegenüber der pressorischen Wirkung des Aldosteron bei Patientinnen mit schwangerschaftsinduziertem Hochdruck wieder zunahm. Sie vermuteten, daß ein plazentares Hormon an der Entwicklung der Druckrefraktärität beteiligt sei, da diese kurz nach der Entbindung, also mit Entfernung der Plazenta wieder abnahm.

Der Versuch, durch hohe Dosen von Progesteron die Refraktärität wiederherzustellen, gelang des Autoren jedoch nicht. Dagegen vermochten sie durch Infusion von 5α-Pregnandion, einem Progesteronmetaboliten, eine Herabsetzung der Angiotensin II-Empfindlichkeit der Patientinnen mit schwangerschaftsinduziertem Hochdruck zu erzielen.

Da bisher keine Untersuchungen über die Konzentration des 5α-Pregnandion bei pathologisch verlaufenden Schwangerschaften vorlagen und um einen ursächlichen Zusammenhang des Blutspiegels des 5α-DHP mit der Entwicklung der Schwangerschaftsgestose zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit die 5α-DHP-Konzentrationen dreier auffälliger Kollektive bestimmt. Verglichen wurde eine Gruppe von Gestosepatientinnen mit je einer Gruppe, die durch niedrige Östriol- bzw. HPL-Werte aufgefallen war.

Hierfür wurde die von MILEWICH et al. 1975 veröffentlichte Methode über die Extraktion und radioimmunologische Bestimmung des 5α-DHP überarbeitet.

Die 5α-Pregnandion-Werte wurden den Östriol- bzw. HPL-Werten der jeweiligen Patientinnengruppen gegenübergestellt.

2. METHODEN

2.1. Auswahl der Proben

2.1.1. Normalkollektiv

Die Zusammenstellung des Normalkollektivs erfolgte nach den Kriterien, die von RODECK et al. 1976 aufgestellt worden waren.

Die Anamnese der aufgenommenen Schwangeren bot keinen Anhalt für allgemeine Erkrankungen, Mehrlingsschwangerschaften wurden ausgeschlossen.

Bei sämtlichen Kontrollen während der Schwangerschaft waren Blutdruck, Gewichtszunahme und der Urinbefund der Schwangeren sowie die sonographisch festgestellte Größe des Feten im Normbereich.

Die Geburt erfolgte in der 38.-41. Schwangerschaftswoche, es wurden nur Lebendgeborene berücksichtigt, die mindestens 2 500 g wogen.

Um auch die Werte des 5-α-Pregnandion bei Übertragung des Feten untersuchen zu können, wurde darüberhinaus ein Kollektiv von 20 Patientinnen in der 42. Schwangerschaftswoche zusammengestellt.

2.1.2. Pathologisches Kollektiv

Seit 1978 waren in der Universitätsfrauenklinik Tübingen die Werte des Östriols (E_3) und Human Placental Lactogens (HPL) schwangerer Frauen bestimmt und protokolliert und die Plasmaproben bei -20°C aufbewahrt worden.

Die Kollektive mit pathologischen E_3- bzw. HPL-Werten in der Schwangerschaft wurden retrospektiv so zusammengestellt, daß man aus dem Laborbuch für die E_3- und HPL-Bestimmungen des endokrinologischen Labors der Frauenklinik Tübingen die Schwangeren mit auffällig niedrigen Hormonwerten entnahm.

Aufgenommen wurden nur Schwangere, deren letzte Menstruationsblutung sicher feststand. Die Zuordnung zu den einzelnen Schwangerschaftswochen folgte der zufälligen Reihenfolge, in der die E_3- und HPL-Bestimmungen gemacht worden waren.

Es wurden für die 28.-42. Schwangerschaftswoche zwei Kollektive mit jeweils 10 Patientinnen mit auffällig niedrigem E_3 bzw. HPL zusammengestellt.

Patientinnen, bei denen beide Hormone unterhalb des Normbereichs lagen, wurden nicht aufgenommen.

Die Aufstellung des Kollektivs der Patientinnen mit EPH-Gestose erfolgte ebenfalls nach der Diagnosestellung im Laborbuch für die E_3- und HPL-Bestimmung.

Die Festlegung des Gestoseindexes dieser Patientinnen wurde nach Durchsicht der Krankenblätter vorgenommen und folgte den Kriterien, die von GOECKE und SCHWABE 1965 aufgestellt worden waren (siehe Tab. 1, S.6)

Die Summe der nach den Patientendaten festgestellten Punkte ergab den Gestoseindex.

Tab. 1 Bewertungssystem zur Errechnung des Gestoseindex

	0	1	2	3
Oedeme nach Bettruhe	keine	tibial	generalis.	-
Proteinurie	< 0,5	0,5-2	>2-5	>5
RR systol.	<140	140-160	>160-180	>180
RR diastol.	< 90	90-100	>100-110	>110

Proteinurie in g °/$_{oo}$ nach Esbach

2.2. Gewinnung der Patientenseren

Das den Patientinnen zwischen 8 und 9 Uhr morgens abgenommene Venenblut wurde in heparinisierten Röhrchen 10 Minuten lang bei 1200g zentrifugiert (3). [Die Zahlen in runden Klammern im Methodikteil geben die Nummer an, unter der die verwendeten Geräte und Chemikalien im Materialteil beschrieben werden.]

Das Plasma wurde bis zum Gebrauch bei -20°C aufbewahrt.

2.3. Bestimmung des 5-α-Pregnandion

2.3.1. Extraktionsvolumen

Da die Standardkurve des Radioimmunoassays (RIA) nur in einem begrenzten Bereich linear verläuft, konnten nicht für alle Proben die gleichen Extraktionsvolumina gewählt werden.

In Vorversuchen wurde festgestellt, daß die Konzentration des 5-α-Pregnandion (5-α-DHP) von ca. 10ng in der 22. Schwangerschaftswoche bis ca. 50ng in der 40. Schwangerschaftswoche ansteigt. Daher wurde das Extraktionsvolumen für die Hormonbestimmungen in der 22.-30. Schwangerschaftswoche mit 500µl und für die der 31.-42. Schwangerschaftswoche mit 200µl angesetzt. Die sich daraus ergebenden Verdünnungen der Hormonlösung führten zu Zählausbeuten, die im linearen Bereich der RIA-Eichkurve lagen.

2.3.2. Bestimmung der individuellen Wiederfindung

Um die während der Extraktion verlorengegangene Hormonmenge zu bestimmen, wurde den Plasmaproben vor der Extraktion eine bekannte Menge an radioaktiv markiertem, in Äthanol (15) gelöstem 5-α-DHP (10) zugesetzt, 2 Minuten auf dem Multivortexer (1) geschüttelt und 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

Die Konzentration des markierten Hormons wurde mit ca. 2000cpm pro Probe so niedrig gewählt, daß sie eine Wiederfindung ermöglichte, ohne im nachfolgenden RIA das Ergebnis zu beeinflussen.

Nach der Extraktion wurde die Hälfte der Probe in Zählgläschen mit 10 ml Szintillationsflüssigkeit (16) überführt und die Restaktivität im Szintillationszähler (2) durch Vergleich mit der Ausgangsaktivität bestimmt.

2.3.3. Hormonextraktion

Zur Extraktion der Steroide wurden die Proben mit jeweils 4 ml Diäthyläther (13) versetzt und 10 Minuten auf dem Multivortexer (1) geschüttelt. Um die beiden Phasen zu trennen,

wurde zunächst 15 Minuten bei 1200g und 4°C zentrifugiert (3) und die wässrige Phase im Acetonbad bei -20°C eingefroren. Die steroidhaltige Ätherphase wurde abgekippt und im Wasserbad bei 37°C unter Stickstoffbegasung abgedampft. Das u.U. am Glasrand verbliebene Material wurde mit 500 µl Diäthyläther (13) heruntergespült, eine Minute auf dem Multivortexer (1) geschüttelt und nochmals abgedampft.

Um die Steroidhormone säulenchromatographisch trennen zu können, wurden die Festsubstanzen in 200µl Isooctan (14) aufgenommen und die Lösung 2 Minuten lang auf dem Multivortexer (1) geschüttelt.

2.3.4. Säulentrennung

Die chromatographische Trennung von Progesteron und 5-α-DHP erfolgte in Säulen (4) mit einem Innendurchmesser von 0,45cm und einer Höhe von 18,4 cm, an deren Auslauf ein Polypropylen-Filter eingepaßt war.

Das Säulenmaterial (19) wurde nach der Vorschrift der Firma bio Mérieux (Lyon), modifiziert nach ZWIRNER (mündliche Mitteilung) in die Säulen gefüllt. Hierzu wurden die Säulen zunächst in einer Höhe von 3,5, 5,4, 7,3 bzw. 9,2 cm, vom Filterboden an gemessen, markiert. Dann wurde das Chromatolithe locker bis zur 2. Markierung eingefüllt und, während die Säule nach oben gehalten wurde, unter leichtem Druck mit einem Glasstab bis zur 1. Markierung zusammengepreßt.

Dieser Vorgang wurde 2 mal wiederholt, so daß sich am Ende insgesamt 1,6 g Chromatolithe in einer Höhe von 7,3 cm in der Säule befanden.

Vor Gebrauch wurden die Säulen mit 15 ml Isooctan äquilibriert.

In Vorversuchen wurden die Elutionsfraktionen, in denen 5-α-Pregnandion bzw. Progesteron enthalten waren, mit Hilfe radioaktiv markierter Hormonlösungen (10,11) festgestellt.

Zur Trennung der extrahierten Steroide wurden die 200 µl Isooctanlösung (siehe 2.3.3.) auf die Säule aufgetragen. Um möglichst die gesamte Hormonmenge auf die Säule aufzubringen, wurden die Gläschen noch zweimal mit je 200 µl Isooctan (14) versetzt, 2 Minuten auf dem Multivortexer (1) geschüttelt und das Isooctan wiederum auf die Säule gegeben. Daraufhin wurden 1,4 ml Isooctan direkt auf die Säule aufgetragen. Der Vorlauf betrug also insgesamt 2 ml und wurde verworfen, da er keine Aktivität enthielt.

Mit weiteren 1,5 ml Isooctan wurde das 5-α-Pregnandion eluiert und in Glasröhrchen aufgefangen.

2.3.5. Aufnahme des extrahierten 5-α-DHP

Zur Durchführung des Radioimmunoassays mußte das 5-α-DHP in ein geeignetes Puffersystem überführt werden.

Aus diesem Grund wurde zunächst das Isooctan bei 37°C unter Stickstoffbegasung abgedampft. Um die Ablösung des lipophilen Steroids vom Glasrand zu verbessern, wurden 200 µl 75% Äthanol (15) zugesetzt und die Proben 10 Minuten auf dem Multivortexer (1) geschüttelt. Vorversuche hatten ergeben, daß die hierdurch in den RIA eingehende Endkonzentration des Äthanol keinen Einfluß hat.

Danach wurden die Proben mit 1,8 bzw. 3,8 ml Gelatinepuffer (20) je nach zu erwartender Hormonmenge so verdünnt, daß die späteren Zählausbeuten im linearen Bereich der Standardkurve des RIA lagen (siehe auch 2.3.1.).

2.3.6. Kontrollen

Zur Qualitätskontrolle wurden bei jedem Ansatz Plasmaproben mit bekannter 5-α-Pregnandion-Konzentration mitgemessen.

Dazu wurde 5-α-Pregnandion in kristalliner Form (12) steroidfreiem Plasma in solchen Mengen zugesetzt, daß sich Endkonzentrationen von 10, 20, 30, 50 bzw. 60 mg/ml ergaben.

Zur Herstellung des steroidfreien Plasmas wurden 500 ml Plasmakonserve mit 50 g Aktivkohle (18) versetzt und eine Stunde auf dem Rotator(5) vermischt. Die steroidbindende Aktivkohle wurde bei 20 000 g eine Stunde lang zentrifugiert (6) und das Plasma abpipettiert.

2.3.7. Radioimmunoassay

2.3.7.1. Standardkonzentrationen

Zur Erstellung der Standardeichkurve wurde durch Einwiegen des kristallinen Hormons (12) in Gelatinepuffer (20) eine Stammlösung von 1000 ng/100 µl angesetzt. Durch eine Verdünnungsreihe wurden Endkonzentrationen von 500, 200, 100, 50 bzw. 20 ng/100 µl hergestellt.

2.3.7.2. Verdünnung des markierten Hormons

Das markierte Hormon (10) war nach Herstellervorschrift gelöst und dann in 25 ml Äthanol (15) überführt worden. Die im RIA eingesetzte Konzentration wurde so gewählt, daß 100 µl ca. 8 000 counts pro Minute (cpm) ergaben. Hierzu wurde die Stammlösung 1:100 mit Gelatinepuffer (20) verdünnt.

2.3.7.3. Antiserumherstellung

Als Hapten wurde 6α-Carboxyäthylmercaptoprogesteron-BSA verwendet.

Weiße Neu Seeland Hasen im Alter von 3 Monaten wurden zur Produktion des Antikörpers angeregt. Hierzu wurden identische Volumina des o.g. Konjugats in 0,9% NaCl-Lösung mit Complete Freund's Adjuvant (17) versetzt, so daß die Endkonzentration des Antigens 0,5 mg/ml betrug. Insgesamt 2 ml der antigenhaltigen Emulsion wurden den Hasen subkutan an 5 verschiedenen Stellen des Rückens sowie intramuskulär in einen Hinterlauf injiziert.

Booster-Injektionen wurden in 3-wöchigen Abständen durchgeführt.

Die erste Blutabnahme erfolgte nach 2 Monaten, dann in monatlichen Abständen aus einer Ohrvene. Das heparinisierte Blut wurde bei Raumtemperatur und 1 200 g 10 Minuten lang zentrifugiert (3).

Der Antikörpertiter wurde bestimmt, indem für die Verdünnungen 1:100, 1:500 und 1:1000 jeweils eine Nullbindung (d.h. die Bindung, die man erhält, wenn kein unmarkiertes Hormon um die Antikörperbindungsstellen konkurriert) mit titriertem, radioaktiv markiertem Hormon (10) erstellt wurde. So konnte die Antikörperverdünnung ermittelt werden, bei der die Bindung ca. 40% betrug.

Für den RIA wurde der aus dem Hasen N 110 isolierte Antikörper verwendet.

2.3.7.4. Bestimmung der Kreuzreaktionen des Antikörpers

Die Kreuzreaktionen des Antikörperserums 110/5 mit 24

Steroidhormonen wurde nach LAUZON et al. [1975] berechnet:

$$\text{Kreuzreaktion} = \frac{\text{\% Verdrängung durch 1 ng Steroid}}{\text{\% Verdrängung durch 1 ng 5-α-DHP}} \times 100\%$$

2.3.7.5. Antiserumverdünnung

Das antikörperhaltige Plasma wurde mit Gelatinepuffer (20) 1:100 verdünnt und 1 Stunde bei 4°C mit dem Magnetrührer gerührt. Anschließend wurde es portionsweise eingefroren und bis zum Gebrauch bei -20°C aufbewahrt.

Die Endverdünnung wurde mit 1:700 so gewählt, daß die Nullbindung bei ca. 40% lag.

2.3.7.6. Durchführung des RIA

Das Inkubationsvolumen von insgesamt 400 µl bestand aus 100 µl Probe bzw. Standard, 100 µl Verdünnung des markierten Hormons (10) und 200 µl Antikörperverdünnung.

Um den Löscheffekt des in den Proben befindlichen Äthanols (siehe 2.3.5.) auszugleichen, wurden dem Standard jeweils 10 µl 75% Äthanol (15) zugesetzt.

In einem Vorversuch wurde festgestellt, wie groß die Bindung nach 0,5, 1, 2 bzw. 6 Stunden Inkubation war und im Folgenden 2 Stunden lang bei 4°C inkubiert.

Die zur Beendigung der Bindungsreaktion verwendete Aktivkohlesuspension wurde nach der im Materialteil beschriebenen Vorschrift (18) hergestellt und unmittelbar vor dem Abstoppvorgang 20 Minuten bei 4°C mit einem Magnetrührer vermischt.

Nach Beendigung der Inkubationszeit wurde allen im Pipettierschema (s.S. 14) angegebenen Proben in rascher Folge je 500 µl Kohlesuspension zugesetzt, kurz auf dem Multivortexer (1) geschüttelt und 15 Minuten bei 4°C inkubiert. Anschliessend wurde 15 Minuten bei 1 700 g und 4°C zentrifugiert (3).

Der Überstand, der die antikörpergebundenen Hormone enthielt, wurde vollständig in Zählgläschen mit je 10 ml Zählflüssigkeit (16) abgekippt, während die ungebundenen Hormone an die Kohle adsorbiert und zusammen mit dieser abzentrifugiert wurden.

Bei hohen Hormonkonzentrationen in der Probe wurde ein entsprechend geringerer Anteil des um die Antikörperbindungsstellen konkurrierenden, radioaktiv markierten Hormons an die Antikörpermoleküle gebunden, so daß der Überstand dieser Proben eine geringere Zählausbeute ergab.

Eine Zusammenfassung des Radioimmunoassays zeigt das Pipettierschema in Tab. 2 (S.14).

Der Gesamtablauf der Bestimmung des 5-α-Pregnandion wurde in dem Schema S. 15 zusammengefaßt.

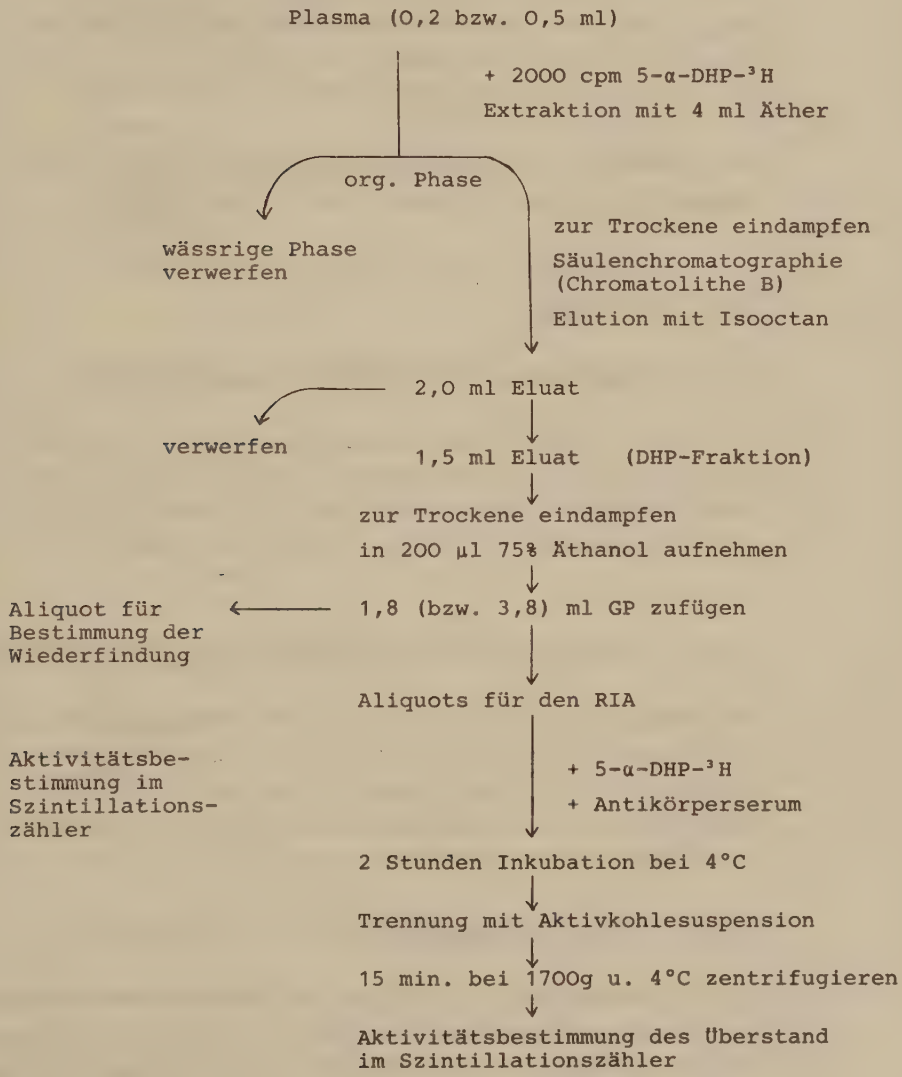
In Tabelle 2 verwendete Abkürzungen:

BG = Hintergrundstrahlung
T = Verdünnung des markierten Hormons
NS = unspezifische Bindung durch die Aktivkohle
BO = Antikörper-Nullbindung (100% markiertes Hormon)

Tab. 2 Pipettierschema des Radioimmunoassays

Probenbezeichnung / Lösung [µl]	BG	T	NS	BO	Standard 20-1000 ng/ml	Probe
Gelatinepuffer	900	800	300	100		
Standard					100	
Probe						100
Äthanol 75%	10	10	10	10	10	
markiertes Hormon		100	100	100	100	100
Antikörperverdünnung				200	200	200
	2 Stunden Inkubation bei 4°C					
Aktivkohlesuspension			500	500	500	500
	schütteln und 15 Minuten bei 4°C inkubieren 15 Minuten bei 1700 g zentrifugieren - Überstand abkippen					

Zusammenfassung der 5-α-Pregnandion-Bestimmung



2.4. Bestimmung des Östriol und Human Placental Lactogen

Die E_3- und HPL-Bestimmungen erfolgten routinemäßig im RIA-Labor der Universitätsfrauenklinik Tübingen mit Hilfe der RIA-Kits Amerlex Freies Östriol (^{125}J) bzw. HPL (^{125}J) der Fa. Amersham Buchler, Braunschweig.

Die Auswertung der Zähldaten erfolgte mit einem Gammazähler (7) die Datenausgabe über Teletype Modell 43.

2.5. Auswertung

2.5.1. Bestimmung und Umrechnung der Zählausbeuten

Die Proben wurden im Szintillationszähler (2) 2 Minuten lang gezählt. Die Auswertung erfolgte mit einem Tischcomputer (8) mit Hilfe eines Rechenprogramms der Fa. Hewlett und Packard nach dem log spline Model.

2.5.2. Übertragung der Patientendaten auf Computerkarten

Für eine statistische Auswertung der Ergebnisse war eine Übertragung der Patientendaten auf Lochkarten notwendig. Hierfür wurde für jede Patientin der auf der folgenden Seite dargestellte Erhebungsbogen ausgefüllt und dieser wiederum auf Lochkarten übertragen.

2.5.3. Statistische Auswertung

Die Errechnung der Mittelwerte, der Standardabweichung und des Standardfehlers sowie die Durchführung der U-Varianzteste für Kollektive mit unbekannter Verteilung erfolgte mit dem Computer (9) des Instituts für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

Computer-Erhebungsbogen

A	IDENTIFIKATION EINER LOCHKARTE		
A1	LFD-NR. EINER PATIENTIN	1-3	
A2	KARTEN-NR.	4	
A3	SCHWANGERSCHAFTSWOCHE	5-6	
A4	GRUPPE	7	
A5	PAT. NR. IN EINER SSW U. EINER GRUPPE	8-9	
B	DATEN DER MUTTER		
B1	GESTOSEINDEX, nein=0	10	
B2	ALTER BEI NIEDERKUNFT	11- 12	
B3	PARITÄT	13	
C	DATEN DES NEUGEBORENEN		
C1	GEWICHT [g]	14-17	
C2	LÄNGE [cm]	18-19	
C3	GESCHLECHT [männl.=1,weibl.=2]	20	
D	HORMONWERTE IM MÜTTERLICHEN BLUT		
D1	ÖSTRIOL [ng/ml]	21-23	
D2	HPL [µg/ml]	24-26	
D3	5-α-DHP [ng/ml]	27-29	

3. MATERIAL

3.1. Geräte

(1) Multivortexer Modell 2601, Fa. SMI, USA

(2) Szintillationszähler Isocap300, Fa. Nuclear-Chicago, USA

(3) Zentrifuge Typ 5019, Fa. Heraeus Christ GmbH, Osterode

(4) Chromatographiesäule Quick Set, RIA-Charcoal Column, Innovative Laboratory Products, Ohio

(5) Rotator Typ 3025, Fa. GFL, Hannover

(6) Ultrazentrifuge Spinco, Modell L/L2, Fa. Beckman

(7) Gammazähler 1270 Rackgamma II, Fa. LKB

(8) Tischcomputer 9845 A, Fa. Hewlett u. Packard, Böblingen

3.2. Chemikalien

(10) 5-α-Dihydroprogesterone [1,2-^{3}H(N)] NET 438, New England Nuclear, Boston

(11) Progesteron [1,2-^{3}H] NET 208, New England Nuclear, Boston

(12) 5-α-Pregnan-3,20-Dion, P2750, Fa. Steraloids, Pawling, N.Y.

(13) Diäthyläther (p.a., Fa. Merck, Darmstadt)

(14) Isooctan (purum, Fluka AG)

(15) Äthanol absolut (p.a., Fa. Merck, Darmstadt)

(16) Szintillationsflüssigkeit Unisolve 1, Koch-Light Laboratories Ltd., Colnbrook Bucks, England

(17) Complete Freund's Adjuvant, Difco Laboratories, Detroit

(18) Aktivkohle Norit A, Fa. Serva, Heidelberg

(19) Säulenmaterial Chromatolithe B, Celite-Propylenglykol, Fa. Bio Mérieux, Lyon

3.3. Lösungen

(20) Gelatinepuffer

Stocklösung A:

68,99 g $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (reinst, Fa. Merck)
1 mg Thiomersal (Fa. Serva)
mit destilliertem Wasser auf 1 l auffüllen und langsam lösen

Stocklösung B:

17,8 g $Na_2HPO_4 \cdot 2\ H_2O$ (reinst, Fa. Merck)
1 mg Thiomersal (Fa. Serva)
mit destilliertem Wasser auf 1 l auffüllen und langsam lösen

Stocklösung C:

61,36 g NaCl (p.a., Fa. Merck)
1 mg Thiomersal (Fa. Serva)
mit destilliertem Wasser auf 1 l auffüllen und langsam lösen

Stocklösungen bei 4°C aufbewahren

0,1% Gelatinepuffer

1 g Gelatine (reinst, Fa. Serva)
1 mg Thiomersal (Fa. Serva)
6,6 ml Stocklösung A
66,7 ml Stocklösung B
133,3 ml Stocklösung C
mit destilliertem Wasser auf 1 Liter auffüllen und Gelatine bei 30°C im Wasserbad lösen

bei 4°C aufbewahren

(21) Aktivkohlesuspension

2,5 g Norit A (Fa. Serva)
0,25 g Dextran T 70 (Fa. Pharmacia)
mit 500 ml 0,1% Gelatinepuffer auffüllen und 4 Stunden bei 4°C rühren lassen

Kohlesuspension bei 4°C aufbewahren und unmittelbar vor Gebrauch nochmals 10 Minuten rühren lassen

4. ERGEBNISSE

4.1. Kreuzreaktionen des Antikörpers 110/5

In Tab. 3 sind die Kreuzreaktionen des Antikörpers mit insgesamt 24 untersuchten Steroidhormonen dargestellt.

Die hydroxylierten Steroide zeigten eine Kreuzreaktion von 3,2 bis 39,2%. Die Kreuzreaktion mit Progesteron betrug 100%, die mit DHP 90,7%. Es mußte also ein Trennungsverfahren angewandt werden, bei dem die hydroxylierten Steroide eliminiert und Progesteron und 5-α-Pregnandion aufgetrennt werden konnten.

4.2. Säulentrennung von 5-α-DHP und Progesteron

Durch Verwendung des unpolaren Lösungsmittels Isooctan wurde erreicht, daß die hydroxylierten Steroide am Säulenbeginn festgehalten wurden.

Abb. 1 zeigt das Elutionsverhalten von radioaktiv markiertem 5-α-DHP und Progesteron [siehe 3.2. (10) u. (11)]. Die ersten 2 ml des Eluats konnten verworfen werden, da sie keine Aktivität, d.h. kein Hormon enthielten.

Wurden als DHP-Fraktion die nachfolgenden 2 ml verwendet, so betrug die durchschnittliche Wiederfindung 64% [s=± 5,6%, n = 72], wobei hier sicherlich ein kleiner Teil Progesteron enthalten war.

Um eine Progesteron-Verunreinigung möglichst auszuschließen, wurden nach dem Vorlauf nur 1,5 ml Eluat aufgefangen und hieraus das 5-α-DHP bestimmt. Dabei betrug die durchschnittliche Wiederfindung 51,4% [s=± 5,06%, n = 68].

Tab. 3: Kreuzreaktivität des Antikörpers 110/5 mit 24 Steroidhormonen

Steroidhormon	Kreuzreaktivität [%]
Progesteron	100
4-Pregnen-11ß-17α,21 triol-3,20-dion	0
4-Pregnen-16α-ol-3,20-dion	0
4-Pregnen-21-ol-3,20-dion	26,5
4-Pregnen-17α,21-diol-3,20-dion	10,6
4-Pregnen-20β-ol-3-on	15,9
4-Pregnen-11β-ol-3,20-dion	20,3
4-Pregnen-11α-ol-3,20-dion	29,0
4-Pregnen-20α-ol-3-on	7,9
5-α-Pregnan-3β-ol-20-on	39,2
5-α-Pregnan-3,20-dion	90,7
Dihydroequilin	0
Equilinepoxid	0
Equilin	0
4-Androsten-17β-ol-3-on	5,3
4-Androsten-3,17-dion	0
5-α-Androstan-3α,17β-diol	3,2
5-α-Androstan-3β,17β-diol	0
5-α-Androstan-17β-ol-3-on	6,4
5-α-Androstan-3,17-dion	4,2
5-α-Androstan-3α,17β-diol	5,3
Östriol	0
Östradiol	4,7
Östron	0

Die durchschnittliche Progesteron-Wiederfindung belief sich auf 74,4% [SD = 6,7 ,n = 20]. Diese Werte liegen etwas höher als bei MILEWICH et al., die 1975 bei säulenchromatographischer Trennung der beiden Hormone eine Wiederfindung von 60% für Progesteron und 40% für 5-α-Pregnandion beschrieben.

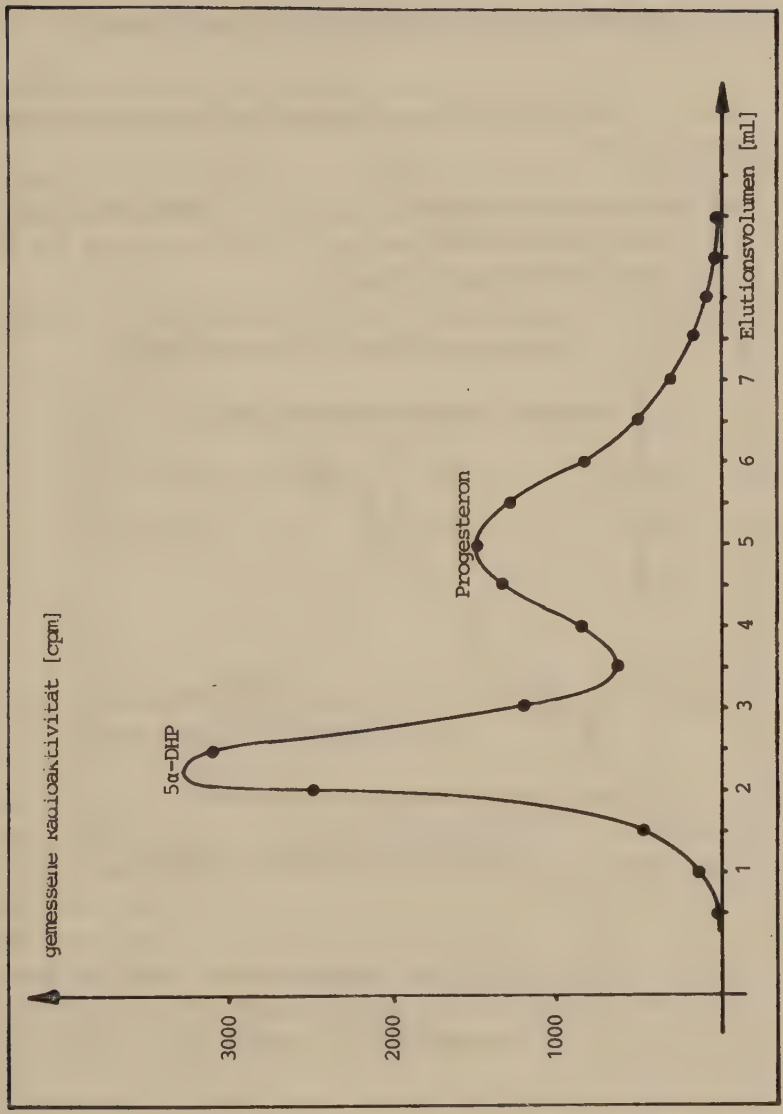
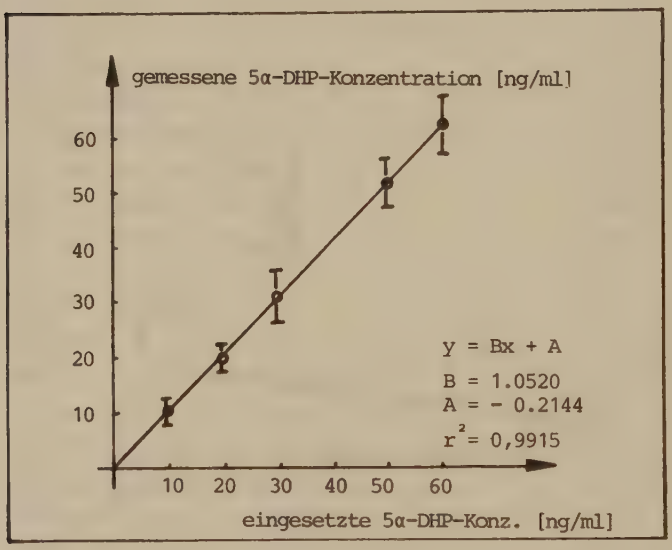


Abb. 1: Säulenchromatographische Trennung eines Gemisches aus radioaktiv markiertem 5α-DHP und Progesteron in Abhängigkeit vom Elutionsvolumen.

4.3. Qualitätskontrolle der 5-α-DHP-Bestimmung

Abb. 2 zeigt die Valiabilitätskontrolle für die 5-α-DHP-Bestimmung.

Die Kurvengleichung ergab $y = 1{,}052x - 0{,}2144$
Ein Korrelationskoeffizient von $r^2 = 0{,}9915$ weist auf eine hinreichende Korrelation hin.



Die Intraassayvarianz der Kontrollen mit 10 ng/ml betrug 5,31% [Mittelwert 9,76 ± 2,362 ng/ml, n = 20], die mittlere Varianz aller 5 untersuchten Konzentrationen betrug 11,6% [n = 100].

Die Interassayvarianz einer Plasmaprobe, die über mehrere Monate mitgemessen wurde, betrug 12,0%.

4.4. Bestimmung des Antikörpertiters für das Antiserum 110/5

Tabelle 4 zeigt das Ausmaß der Nullbindung für drei verschiedene Antikörperverdünnungen.

Hieraus war zu ersehen, daß für eine Bindung von 40-50% eine Verdünnung von 1:700 eingesetzt werden mußte.

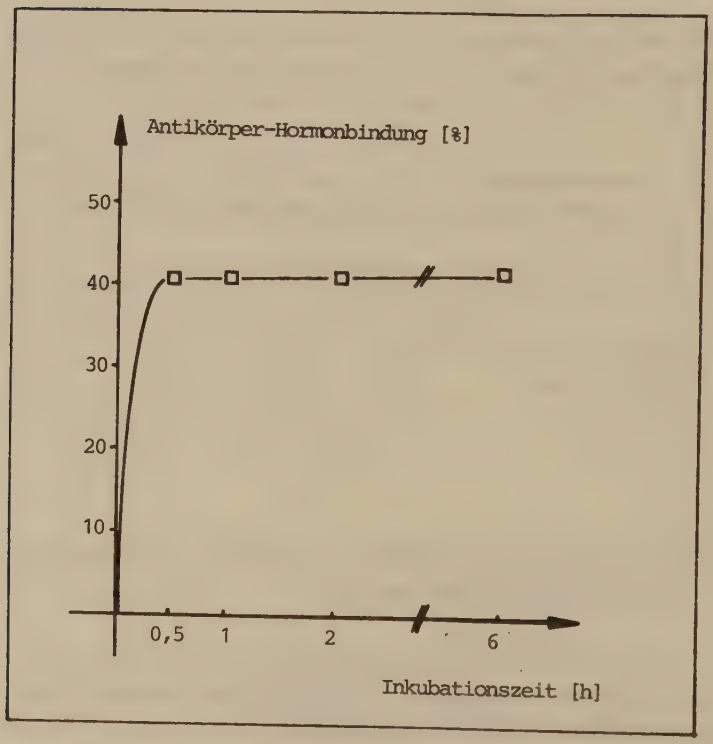
Tab. 4 Nullbindung (= BO/T, siehe Tab. 2) in Abhängigkeit von der Antikörperverdünnung

Antikörperverdünnung	1:100	1:500	1:1000
Nullbindung	88%	55%	35%

4.5. Abhängigkeit der Nullbindung von der Inkubationsdauer des Radioimmunoassays

Abb. 3 zeigt die Antikörperhormonbindung nach 0,5-, 1-, 2- bzw. 6-stündiger Inkubation. Bereits nach 30-minütiger Inkubationsdauer wurde eine Bindung von ca. 40% erreicht, die sich bei längerer Inkubation nur unwesentlich änderte. Zur Vereinheitlichung der Untersuchungen wurde immer eine Inkubationszeit von 2 Stunden gewählt.

Abb. 3 Antikörper-Hormonbindung in Abhängigkeit von der Inkubationszeit des Radioimmunoassays



4.6. Mittelwerte, Standardabweichung und Standardfehler des Mittelwerts von Östriol, HPL und 5α-DHP in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei den Kollektiven mit pathologischem E_3, HPL bzw. beim Gestosekollektiv

Die Tabellen 5-7 zeigen den Verlauf der drei untersuchten Hormone bei 3 verschieden pathologischen Kollektiven von der 28. bzw. 30. bis zur 42. Schwangerschaftswoche.

SSW	n	E_3[ng/ml]			HPL[µg/ml]			5α-DHP[ng/ml]		
		m	SD	SEM	m	SD	SEM	m	SD	SEM
28	8	3,3	0,4	1,2	3,9	0,9	0,3	17,2	5,6	2,0
29	9	3,5	0,6	1,2	4,9	1,2	0,4	21,6	6,6	2,2
30	10	3,9	0,8	0,3	5,3	1,1	0,4	25,2	9,3	3,0
31	10	4,0	1,0	0,3	5,4	1,0	0,3	29,2	14.0	4,4
32	10	4,6	0,5	0,1	6,2	1,1	0,4	30,7	16,3	5,2
33	10	5,0	0,4	0,1	6,4	1,6	0,5	28,4	13,6	4,4
34	10	5,1	0,7	0,2	6,5	0,8	0,2	31,0	12,1	3,8
35	9	5,6	0,8	0,3	7,1	2,6	0,9	31,6	14,7	4,9
36	10	6,2	1,0	0,3	7,3	1,0	0,3	33,7	11,0	3,5
37	10	6,4	0,7	0,2	7,7	1,3	0,4	28,7	10,4	3,3
38	10	6,4	1,1	0,3	7,0	1,4	0,4	31,6	7,7	2,5
39	10	7,7	0,8	0,2	7,0	1,7	0,5	33,8	9,7	3,1
40	10	8,2	0,8	0,2	6,2	1,4	0,4	36,4	18,4	5,8
41	10	8,4	1,4	0,4	7,0	2,0	0,6	38,0	14,7	4,6
42	9	8,2	1,2	0,4	7,2	2,1	0,7	44,5	13,4	4,5

Tab. 5: Mittelwerte (m), Standardabweichung (SD) und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) des Kollektivs mit pathologischem Östriol für E_3[ng/ml], HPL[µg/ml] und 5α-DHP[ng/ml] in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben

SSW	n	E_3[ng/ml]			HPL[µg/ml]			5α-DHP[ng/ml]		
		m	SD	SEM	m	SD	SEM	m	SD	SEM
28	8	6,7	1,3	0,5	2,0	0,3	0,1	11,4	2,7	0,9
29	10	5,8	1,3	0,4	2,2	0,3	0,1	10,4	3,6	1,1
30	9	7,0	1,8	0,6	2,5	0,6	0,2	12,3	8,2	2,7
31	10	7,1	1,7	0,5	2,7	0,4	0,1	24,8	10,3	3,3
32	10	7,7	1,2	0,4	3,3	0,4	0,1	16,3	6,9	2,2
33	10	6,9	1,1	0,3	2,9	0,7	0,2	25,2	6,3	2,0
34	10	8,2	1,5	0,5	3,4	0,3	0,1	24,6	10,2	3,2
35	10	9,8	1,9	0,6	3,5	0,6	0,2	25,3	13,3	4,2
36	10	9,9	2,9	0,9	4,2	1,4	0,4	21,7	8,9	2,8
37	10	12,8	4,4	1,4	3,8	0,3	0,1	29,5	8,7	2,8
38	10	12,6	4,9	1,6	3,6	0,3	0,1	29,2	11,9	3,8
39	10	13,9	4,3	1,4	3,8	0,4	0,1	36,7	12,9	4,1
40	10	15,6	4,2	1,3	3,9	0,2	0,1	30,6	12,5	4,0
41	10	15,7	4,5	1,4	3,8	0,4	0,1	37,6	10,8	3,4
42	9	12,6	4,0	1,3	4,1	1,2	0,1	35,6	18,0	6,0

Tab. 6 Mittelwerte (m), Standardabweichung (SD) und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) des Kollektivs mit pathologischem HPL für Östriol [ng/ml], HPL [µg/ml] und 5α-DHP[ng/ml] in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben

SSW	n	E_3[ng/ml]			HPL[µg/ml]			5α-DHP[ng/ml]		
		m	SD	SEM	m	SD	SEM	m	SD	SEM
30	8	5,9	1,8	0,6	4,8	1,8	0,7	13,7	5,3	1,9
31	9	6,4	1,8	0,6	5,0	1,0	0,4	33,6	9,4	3,1
32	10	8,6	3,3	1,0	5,7	2,7	0,8	20,1	11,2	3,5
33	10	8,1	2,5	0,8	5,6	2,4	0,8	28,7	16,0	5,1
34	10	9,1	4,3	1,4	6,0	2,5	0,8	29,9	10,2	3,2
35	10	8,6	4,6	1,5	5,4	1,1	0,4	35,8	15,8	5,0
36	9	11,2	3,7	1,2	7,1	2,3	0,8	30,3	8,6	2,9
37	10	11,5	5,7	1,8	6,9	2,1	0,7	28,1	14,0	4,4
38	10	13,6	3,9	1,2	6,1	1,3	0,4	26,3	8,9	2,8
39	10	16,7	7,8	2,5	6,8	2,6	0,8	30,0	15,2	4,8
40	10	20,4	6,3	2,0	7,2	2,0	0,7	36,7	14,5	4,6
41	10	16,8	7,0	2,2	7,7	2,2	0,7	51,7	19,1	6,0
42	10	17,1	5,5	1,7	7,0	1,3	0,4	47,2	22,1	7,0

Tab. 7: Mittelwerte (m), Standardabweichung (SD) und Standardfehler des Mittelwerts (SEM) des Gestosekollektivs für Östriol [ng/ml], HPL [µg/ml] und 5α-DHP [ng/ml] in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben

Der Mittelwert des Östriols lag im Kollektiv mit pathologischen E_3-Werten bei 3,3ng/ml in der 28. Schwangerschaftswoche und stieg kontinuierlich auf 8,2 ng/ml in der 42. SSW.

Im Kollektiv mit pathologischen HPL-Werten stieg das E_3 im Mittel von 6,7 ng/ml in der 28. SSW auf 12,6 ng/ml in der 42. SSW und bei den Gestosepatientinnen von 5,9 ng/ml in der 30. SSW auf 17,1 ng/ml in der 42. SSW.

Abb. 4 (S. 31) stellt den Verlauf der Mittelwerte der Östriolkonzentration der 3 Kollektive in Abhängigkeit von der SSW graphisch dar. Zum Vergleich wurde der Verlauf der 50% Percentile eines in einer gleichlaufenden Untersuchung bestimmten Normalkollektivs eingezeichnet. Es wird deutlich, daß die Werte des Kollektivs mit pathologischem E_3 erwartungsgemäß niedrig lagen, während die der beiden anderen Kollektive einen vergleichbaren Konzentrationsanstieg bis zur 41. SSW zeigten. Beim Kollektiv mit pathologischen HPL-Werten fiel das E_3 in der 42. SSW wieder deutlich ab.

Ähnliche Ergebnisse zeigten die Konzentrationsverläufe des HPL bei den drei pathologischen Gruppen (s. Tab. 6 u. Abb. 5).

Während die Mittelwerte der Gruppe mit pathologischen HPL-konzentrationen von 2,0 µg/ml in der 28. SSW auf 4,1 µg/ml in der 42. SSW anstiegen, wies das E_3-Kollektiv Werte von 3,9 µg/m in der 28. bis 7,2 µg/ml in der 42. SSW auf. Beim Gestosekollektiv stieg das HPL von 4,8 in der 30. SSW auf 6,9 µg/ml in der 42. Schwangerschaftswoche.

Die Mittelwerte des 5α-DHP mit Standardfehler und Standardabweichung des Mittelwerts für die 3 pathologischen Gruppen sind in Tabelle 7, die Mittelwerte nochmals zur Veranschaulichung in Abb. 6 graphisch dargestellt.

Auch hier war ein kontinuierlicher Anstieg von der 28. bis zur 42. SSW festzustellen, jedoch sind die Verläufe viel unregelmäßiger, als bei den beiden anderen Hormonen.

Abb. 4 Mittelwerte des Östriols [ng/ml] der Gruppe mit pathologischem E_3 [●——●], pathologischem HPL [▌——▌] und der Gestosegruppe [□——□] in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche.

Die durchgezogene Linie zeigt die 50%-Percentile d. Normalkollektivs.

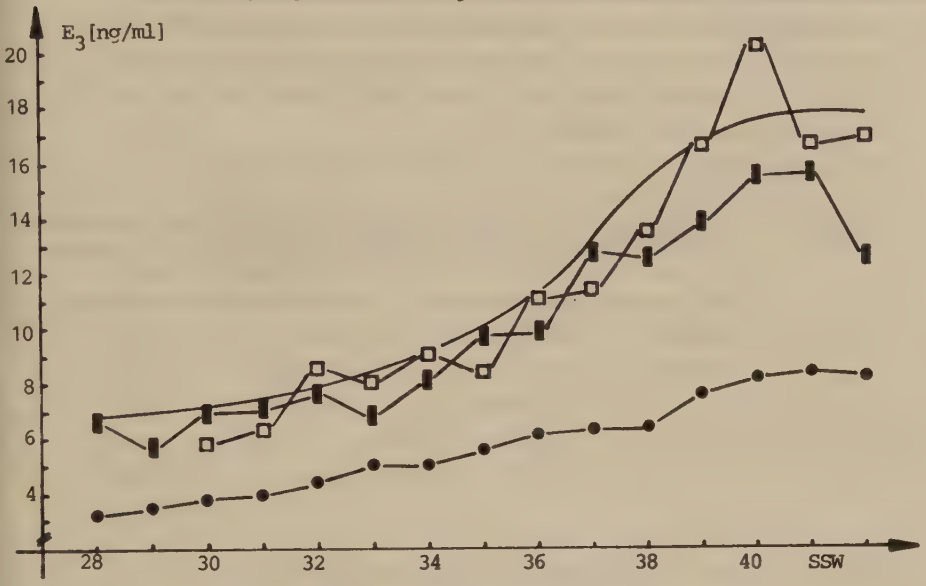
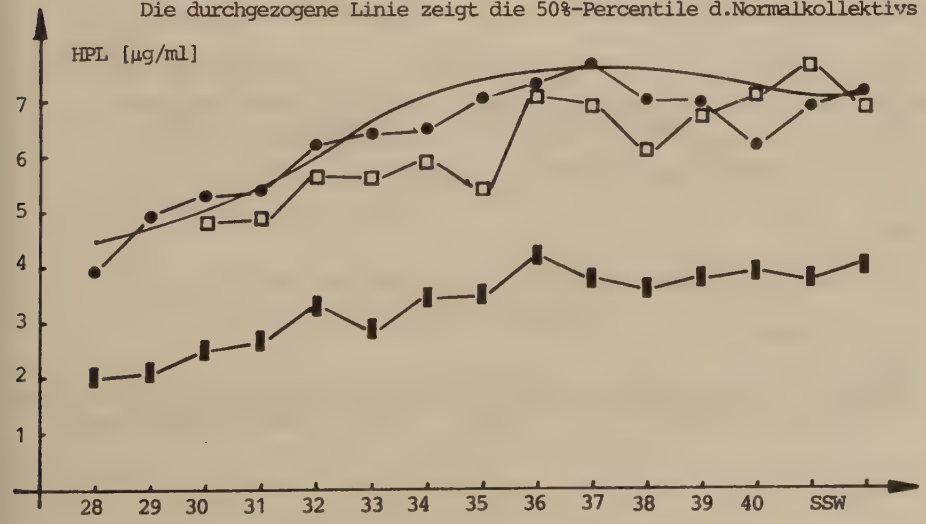


Abb. 5 Mittelwerte des HPL [µg/ml] der Gruppe mit pathologischem E_3 [●——●], pathologischem HPL [▌——▌] und der Gestosegruppe [□——□] in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche.

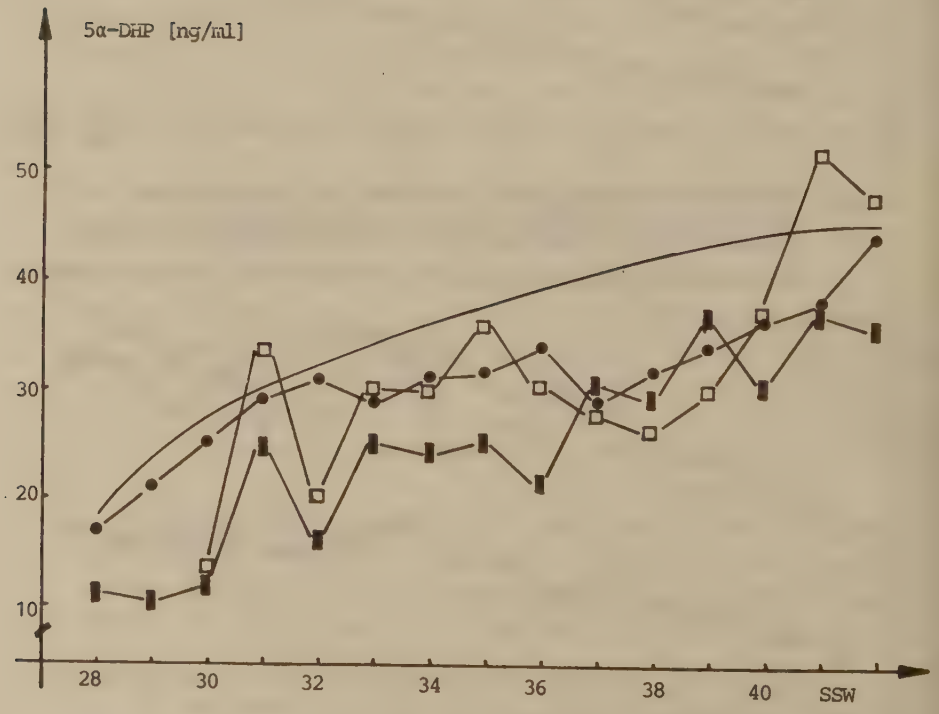
Die durchgezogene Linie zeigt die 50%-Percentile d.Normalkollektivs



Die Konzentration der Gestosegruppe und der Gruppe mit pathologischem HPL verliefen etwa parallel, wobei die Mittelwerte des HPL-Kollektivs in der 30. bis 36. Schwangerschaftswoche unterhalb der des Gestosekollektivs lagen. Die Mittelwerte der Gruppe mit pathologischem E_3 waren in vielen Schwangerschaftswochen höher als die der beiden anderen Gruppen.

Abb. 6 Mittelwerte des 5α-DHP [ng/ml] der Gruppe mit pathologischem E_3 [●—●], pathologischem HPL [▮—▮] und der Gestosegruppe [□—□] in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche

Die durchgezogene Linie zeigt die 50%-Percentile des Normal-Kollektivs (BOPP, 1984).



Bei Betrachtung der Standardabweichung bzw. des Standardfehlers des Mittelwerts für die Konzentrationen von Östriol, HPL und 5α-DHP zeigte sich für alle 3 pathologischen Gruppen, daß die Streubreite des 5α-DHP im Vergleich zu den beiden anderen Hormonen erheblich höher lag.

4.7. Varianzanalysen über die Konzentrationsverläufe des Östriols, HPL und 5α-DHP bei den 3 pathologischen Gruppen im Vergleich zum Normalkollektiv

Da in einer gleichzeitig durchgeführten Studie die Hormonkonzentrationen eines Normalkollektivs bestimmt worden waren (siehe Methoden 2.1.1.), konnte durch Gegenüberstellung der jeweiligen Ergebnisse und Durchführung eines U-Varianztests überprüft werden, ob sich die Werte der pathologischen Gruppen statistisch signifikant von denen des Normalkollektivs unterschieden.

4.7.1. Varianzanalyse zwischen dem Kollektiv mit pathologischem E_3 und Normalkollektiv

Tab. 8 zeigt die Ergebnisse für die Gruppe mit pathologischen E_3-Werten.

Die Östriolwerte waren erwartungsgemäß in allen untersuchten Schwangerschaftswochen signifikant vom Normalkollektiv unterschieden. Dagegen zeigten sich weder für das HPL, noch bis auf eine Ausnahme in der 37. SSW abgesehen, für das 5α-DHP signifikante Unterschiede.

4.7.2. Varianzanalyse zwischen dem Kollektiv mit pathologischem HPL und Normalkollektiv

Das Kollektiv, das aufgrund seiner pathologischen HPL-Werte zusammengestellt wurde, zeigte beim HPL folgerichtig für

alle Schwangerschaftswochen signifikante Unterschiede zum Normalkollektiv (siehe Tab. 9).

Die Mittelwerte des Östriols lagen mit Ausnahme der 32. und 35. SSW höher beim Normalkollektiv, wobei sich nur für die 29.,33., 38. und 42. SSW eine statistische Signifikanz ergab.

Das 5α-DHP war in allen Schwangerschaftswochen deutlich höher beim Normalkollektiv als bei der Gruppe mit pathologischem HPL, außer in der 31., 33., 39., 41. und 42. SSW auch statistisch signifikant.

4.7.3. Varianzanalyse zwischen dem Gestose- und dem Normalkollektiv (Tab. 10)

Bezüglich des Östriolwerts zeigte das Gestosekollektiv nur in der 31. SSW ein signifikant erniedrigtes Ergebnis, alle übrigen Werte lagen sehr nahe bei denen des Normalkollektivs.

Das HPL war in der 31., 35. und 38. SSW signifikant vermindert, bis auf die 40.-42. SSW hatte das Normalkollektiv zumindest im Mittel etwas höhere Hormonkonzentrationen.

Das 5α-DHP erwies sich in der 30., 32. und 36.-39. SSW signifikant erniedrigt, bis auf die 31., 41. und 42. SSW lagen die Mittelwerte deutlich unter denen des Normalkollektivs.

SSW	Gr.	n	E_3 [ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL [µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP [ng/ml] m [SD]	Sign.
28	1	19	6,9 [1,3]	s.	4,5 [0,7]	n.s.	19,2 [7,6]	n.s.
	2	8	3,3 [0,4]		3,9 [0,9]		17,2 [5,6	
29	1	20	7,6 [2,1]	s.	4,6 [0,8]	n.s.	27,6 [11,9]	n.s.
	2	9	3,5 [0,6]		4,9 [1,2]		21,6 [6,6]	
30	1	20	7,2 [1,4]	s.	5,2 [1,0]	n.s.	31,0 [12,6]	n.s.
	2	10	3,9 [0,8]		5,3 [1,2]		25,2 [9,3]	
31	1	20	8,3 [2,0]	s.	6,1 [1,2]	n.s.	31,7 [11,8]	n.s.
	2	10	4,0 [1,0]		5,4 [0,9]		29,2 [13,9]	
32	1	19	7,6 [1,6]	s.	6,0 [1,1]	n.s.	30,5 [11,4]	n.s.
	2	10	4,6 [0,5]		6,2 [1,1]		30,7 [16,3]	
33	1	19	9,3 [2,7]	s.	6,7 [0,7]	n.s.	32,2 [19,8]	n.s.
	2	10	5,0 [0,4]		6,4 [1,6]		28,5 [13,6]	
34	1	20	9,0 [1,8]	s.	6,9 [1,2]	n.s.	37,9 [12,0]	n.s.
	2	10	5,1 [0,7]		6,5 [0,8]		31,0 [12,1]	
35	1	20	9,8 [2,3]	s.	7,5 [1,3]	n.s.	37,0 [9,5]	n.s.
	2	9	5,6 [0,8]		7,1 [2,6]		31,6 [14,7]	
36	1	20	11,5 [3,5]	s.	7,2 [1,2]	n.s.	42,2 [11,7]	n.s.
	2	10	6,2 [1,0]		7,3 [1,0]		33,7 [10,9]	
37	1	18	13,4 [6,0]	s.	8,0 [1,6]	n.s.	41,6 [15,2]	s.
	2	10	6,4 [0,7]		7,7 [1,3]		28,8 [10,4]	
38	1	20	15,9 [3,9]	s.	7,7 [1,9]	n.s.	40,4 [14,5]	n.s.
	2	10	6,4 [1,1]		7,0 [1,4]		31,6 [7,7]	
39	1	20	16,2 [4,6]	s.	7,4 [1,4]	n.s.	43,4 [13,2]	n.s.
	2	10	7,7 [0,8]		7,0 [1,7]		33,8 [9,7]	
40	1	20	17,8 [5,5]	s.	7,1 [1,6]	n.s.	45,1 [17,3]	n.s.
	2	10	8,2 [0,8]		6,2 [1,4]		36,4 [18,4]	
41	1	20	17,6 [5,2]	s.	7,2 [2,1]	n.s.	45,4 [17,8]	n.s.
	2	10	8,4 [1,4]		6,9 [2,0]		38,0 [14,7]	
42	1	20	17,8 [5,2]	s.	7,2 [1,4]	n.s.	45,0 [21,8]	n.s.
	2	9	8,2 [1,2]		7,2 [2,1]		44,5 [13,4]	

Tab. 8: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) der Gruppe mit pathologischen E_3 (Gr. 2) im Vergleich zum Normalkollektiv (Gr. 1) für Östriol, HPL und 5α-DHP in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW), n = Anzahl der Proben.
s = signifikant n.s. = nicht signifikant

SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
28	1	19	6,9 [1,3]	n.s.	4,5 [0,7]	s.	19,2 [7,6]	s.
	3	8	6,7 [1,3]		2,0 [0,3]		11,4 [2,7]	
29	1	20	7,6 [2,1]	s.	4,6 [0,8]	s.	27,6[11,9]	s.
	3	10	5,8 [1,3]		2,2 [0,3]		10,4 [3,6]	
30	1	20	7,2 [1,4]	n.s.	5,2 [1,0]	s.	31,0[12,6]	s.
	3	9	7,0 [1,8]		2,5 [0,6]		12,3 [8,2]	
31	1	20	8,3 [2,0]	n.s.	6,0 [1,2]	s.	31,7[11,8]	n.s.
	3	10	7,1 [1,7]		2,7 [0,4]		24,8[10,3]	
32	1	19	7,6 [1,6]	n.s.	6,0 [1,1]	s.	30,5[11,4]	s.
	3	10	7,7 [1,2]		3,3 [0,4]		16,3[6,9]	
33	1	19	9,3 [2,7]	s.	6,7 [0,7]	s.	32,2[19,8]	n.s.
	3	10	6,9 [1,1]		2,9 [0,7]		25,2 [6,3]	
34	1	20	9,0 [1,8]	n.s.	6,9 [1,2]	s.	37,9[12,0]	s.
	3	10	8,2 [1,5]		3,4 [0,3]		24,6[10,2]	
35	1	20	9,8 [2,3]	n.s.	7,5 [1,3]	s.	37,0[9,5]	s.
	3	10	9,8 [1,9]		3,6 [0,6]		25,3[13,3]	
36	1	20	11,5 [3,5]	n.s.	7,2 [1,2]	s.	42,2[11,7]	s.
	3	10	9,9 [2,9]		4,2 [1,4]		21,7[8.9]	
37	1	18	13,4 [6,0]	n.s.	8,0 [1,6]	s.	41,6[15,2]	s.
	3	10	12,8 [4,4]		3,8 [0,3]		29,5[8,7]	
38	1	20	15,9 [3,9]	s.	7,7 [1,9]	s.	40,4[14,4]	n.s.
	3	10	12,6 [4,9]		3,7 [0,3]		29,2[11,9]	
39	1	20	16,2 [4,6]	n.s.	7,4 [1,4]	s.	43,4[13,2]	n.s.
	3	10	13,9 [4,3]		3,8 [0,4]		36,7[12,9]	
40	1	20	17,8 [5,5]	n.s.	7,1 [1,6]	s.	45,1[17,3]	s.
	3	10	15,6 [4,2]		3,9 [0,2]		30,6[12,5]	
41	1	20	17,6 [5,2]	n.s.	7,2 [2,1]	s.	45,4[17,8]	n.s.
	3	10	15,7 [4,5]		3,8 [0,4]		37,6[10,8]	
42	1	20	17,8 [5,2]	s.	7,2 [1,4]	s.	45,0[21,8]	n.s.
	3	9	12,6 [4,0]		4,1 [1,2]		35,6[18,0]	

Tab. 9: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) der Gruppe mit pathologischem HPL (Gr. 3) im Vergleich zum Normalkollektiv (Gr. 1) für Östriol, HPL und 5α-DHP in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW), n = Anzahl der Proben.

s = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
30	1	20	7,2 [1,4]	n.s.	5,2 [1,0]	n.s.	31,0[12,6]	s.
	4	8	5,9 [1,8]		4,8 [1,8]		13,7[5,3]	
31	1	20	8,3 [2,0]	s.	6,1 [1,2]	s.	31,7[11,8]	n.s.
	4	9	6,4 [1,8]		5,0 [1,0]		33,6[9,4]	
32	1	19	7,6 [1,6]	n.s.	6,0 [1,1]	n.s.	30,5[11,4]	s.
	4	10	8,6 [3,3]		5,7 [2,7]		20,1[11,2]	
33	1	19	9,3 [2,7]	n.s.	6,7 [0,7]	n.s.	32,2[19,8]	n.s.
	4	10	8,2 [2,5]		5,6 [2,4]		28,7[16,0]	
34	1	20	9,0 [1,8]	n.s.	6,9 [1,2]	n.s.	37,9[12,0]	n.s.
	4	10	9,1 [4,3]		5,9 [2,5]		29,9[10,2]	
35	1	20	9,8 [2,3]	n.s.	7,5 [1,3]	s.	37,0[9,5]	n.s.
	4	10	8,6 [4,6]		5,4 [1,2]		35,8[15,8]	
36	1	20	11,5 [3,5]	n.s.	7,2 [1,2]	n.s.	42,2[11,7]	s.
	4	9	11,2 [3,7]		7,1 [2,3]		30,3[8,6]	
37	1	18	13,4 [6,0]	n.s.	8,0 [1,6]	n.s.	41,6[15,2]	s.
	4	10	11,5 [5,7]		6,9 [2,1]		28,1[14,0]	
38	1	20	15,9 [3,9]	n.s.	7,7 [1,9]	s.	40,4[14,5]	s.
	4	10	13,6 [3,9]		6,1 [1,3]		26,3[8,9]	
39	1	20	16,2 [4,6]	n.s.	7,4 [1,4]	n.s.	43,4[13,2]	s.
	4	10	16,7 [7,8]		6,7 [2,6]		30,0[15,2]	
40	1	20	17,8 [5,5]	n.s.	7,1 [1,6]	n.s.	45,1[17,3]	n.s.
	4	10	20,4 [5,3]		7,2 [2,0]		36,7[14,5]	
41	1	20	17,6 [5,2]	n.s.	7,2 [2,1]	n.s.	45,4[17,8]	n.s.
	4	10	16,8 [7,0]		7,7 [2,2]		51,7[19,1]	
42	1	20	17,8 [5,2]	n.s.	7,2 [1,4]	n.s.	45,0[21,8]	n.s.
	4	10	17,1 [5,5]		7,0 [1,3]		47,2[22,0]	

Tab. 10: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) der Gestosegruppe (Gr. 4) im Vergleich zum Normalkollektiv (Gr. 1) für östriol, HPL und 5α-DHP im Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW), n = Anzahl der Proben

s = signigikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s.= nicht signifikant

4.8. Varianzanalyse über den Einfluß des Schweregrads der Gestose auf die Östriol-, HPL- und 5α-DHP-Konzentration

Da das hier untersuchte Gestosekollektiv sich aus Patientinnen mit sehr unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung zusammensetzte (der Gestoseindex variierte zwischen 1 und 11), wurde nachfolgend untersucht, ob sich eine Korrelation zwischen der Ausprägung der Gestose und den Hormonspiegeln im peripheren Blut finden ließ.

Tab. 11 zeigt die Konzentrationen der 3 Hormone von der 30. bis zur 42. Schwangerschaftswoche der Gestosepatientinnen mit einem Index von 1-4 (Gr. 2) und derjenigen, die einen Index von 5-11 aufwiesen (Gr. 3). Diese wurden den Hormonkonzentrationen des in einer gleichlaufenden Studie bestimmten Normalkollektivs gegenübergestellt (Gr. 1).

Das E_3 zeigte, außer in der 30. SSW bei den Patientinnen mit Index 1-4 keinen signifikanten Unterschiede zum Normalkollektiv.
Das HPL wies in der 31., 33. und 35. SSW signifikante Unterschiede bei der Gruppe mit Index 1-4, in der 34. und 35. SSW auch bei den Patientinnen mit hohem Gestoseindex, auf.
Für die 38. SSW war bei Untersuchung aller Gestosepatientinnen noch ein signifikanter Unterschied errechnet worden (Tab. 10), bei der hier vorgenommenen weiteren Unterteilung waren jedoch sehr kleine Kollektive entstanden, die in der 31., 38. und 40.-42. SSW keine Varianzanalyse der Gruppe mit schweren Gestosen gegenüber dem Normalkollektiv ermöglichte.

Das 5α-DHP zeigte in der 30. SSW signifikant erniedrigte Hormonwerte bei beiden Gestosegruppen, während in der 32., 37. und 39. SSW nur die Patientinnen mit schwerer Gestose statistisch signifikant vom Normalkollektiv abwichen.

SSW	Gr.	n	E_3 [ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL [µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP [ng/ml] m [SD]	Sign.
30	1	20	7,2 [1,4]		5,2 [1,0]		31,0 [12,6]	
	2	4	5,5 [1,2]	s.	4,7 [0,5]	n.s.	12,1 [6,9]	s.
	3	3	5,6 [2,1]	n.s.	5,5 [3,1]	n.s.	15,2 [4,1]	s.
31	1	20	8,3 [2,0]		6,1 [1,2]		31,7 [11,8]	
	2	6	6,7 [1,9]	n.s.	4,6 [0,8]	s.	32,7 [7,1]	n.s.
	3	-						
32	1	19	7,6 [1,6]		6,0 [1,1]		30,5 [11,4]	
	2	7	8,6 [2,9]	n.s.	5,3 [2,1]	n.s.	20,8 [13,6]	n.s.
	3	3	8,8 [4,7]	n.s.	6,5 [4,1]	n.s.	18,5 [2,6]	s.
33	1	19	9,3 [2,7]		6,7 [0,7]		32,2 [19,8]	
	2	5	7,3 [2,6]	n.s.	5,1 [3,0]	s.	22,7 [16,3]	n.s.
	3	3	8,7 [2,9]	n.s.	6,7 [1,9]	n.s.	41,8 [14,7]	n.s.
34	1	20	9,0 [1,8]		6,9 [1,2]		37,9 [12,0]	
	2	8	9,7 [4,6]	n.s.	6,3 [2,6]	n.s.	30,3 [11,5]	n.s.
	3	2	7,1 [2,3]	n.s.	4,3 [0,8]	s.	28,4 [0,7]	n.s.
35	1	20	9,8 [2,3]		7,5 [1,3]		37,0 [9,5]	
	2	5	9,6 [6,4]	n.s.	5,5 [1,5]	s.	38,3 [17,2]	n.s.
	3	3	7,0 [2,1]	s.	4,9 [0,8]	s.	28,1 [16,8]	n.s.
36	1	20	11,5 [3,5]		7,2 [1,2]		42,2 [16,7]	
	2	6	11,5 [3,7]	n.s.	8,0 [1,9]	n.s.	32,3 [8,2]	n.s.
	3	2	8,3 [0,1]	n.s.	5,5 [2,9]	n.s.	28,4 [11,2]	n.s.
37	1	18	13,4 [6,0]		8,0 [1,6]		41,6 [15,2]	
	2	7	12,1 [6,1]	n.s.	7,1 [2,1]	n.s.	31,9 [14,8]	n.s.
	3	3	10,1 [5,8]	n.s.	6,4 [2,3]	n.s.	19,2 [7,0]	s.
38	1	20	15,9 [3,9]		7,7 [1,9]		40,4 [14,5]	
	2	5	14,3 [5,3]	n.s.	6,5 [1,1]	n.s.	26,6 [9,4]	n.s.
	3	-						
39	1	20	16,2 [4,6]		7,4 [1,4]		43,4 [13,2]	
	2	4	16,4 [6,0]	n.s.	7,8 [1,8]	n.s.	38,4 [2,2]	n.s.
	3	4	13,8 [1,3]	n.s.	5,5 [2,7]	n.s.	16,9 [4,6]	s.
40	1	20	17,8 [5,5]		7,1 [1,6]		45,1 [17,3]	
	2	5	21,9 [6,0]	n.s.	7,5 [1,2]	n.s.	32,0 [13,5]	n.s.
	3	-						
41	1	20	17,6 [5,2]		7,2 [2,1]		45,4 [17,8]	
	2	7	18,0 [7,6]	n.s.	8,4 [2,2]	n.s.	52,1 [22,4]	n.s.
	3	-						
42	1	20	17,8 [5,2]		7,2 [1,4]		45,0 [21,8]	
	2	9	17,9 [5,1]	n.s.	7,0 [1,4]	n.s.	46,5 [23,3]	n.s.
	3	-						

Tab. 11: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) einer Gestosegruppe mit Index 1-4 (Gr. 2) bzw. 5-11 (Gr. 3) im Vergleich zum Normalkollektiv (Gr. 1) für Östriol, HPL und 5α-DHP in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW), n = Anzahl der Proben

s = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s.= nicht signifikant

Betrachtet man die Mittelwerte der 3 Gruppen, so lagen die des Normalkollektivs in der 31.u.34.-40. SSW durchweg höher als die der beiden Gestosekollektive.

Da die relativ geringe Anzahl von Patientinnen mit schweren Gestosen die Varianzanalyse der beiden Gestosegruppen nach einzelnen Schwangerschaftswochen getrennt nur unvollständig zuließ, wurden in Tab. 12 jeweils 4 bzw. 3 Wochen zusammengefaßt, um größere Kollektive zu erhalten.

Das E_3 war lediglich in der 34.-36. SSW bei den schweren Gestosefällen signifikant niedriger. Die Mittelwerte lagen bei diesen Patientinnen (Index 5-11) allerdings von der 34.-42. SSW unter denen des Normalkollektivs.

Das HPL war in der 30.-33. SSW bei den leichten Gestosen, in der 34.-39. SSW bei den schweren Gestosen erniedrigt.

Bei der hier erreichten Kollektivgröße zeigte das 5α-DHP in der 30.-33. SSW bei den leichten Fällen, in der 34.-39. SSW bei beiden Gestosegruppen signifikant erniedrigte Hormonwerte, wobei die mittleren Konzentrationen des Gestosekollektivs mit Index 5-11 jeweils nochmals deutlich unter denen des Kollektivs mit Index 1-4 lagen.

SSW	Gr.	n	E_3 [ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL [µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP [ng/ml] m [SD]	Sign.
30.-33.	1	78	8,1 [2,1]		6,0 [1,1]		31,3 [14,1]	
	2	22	7,2 [2,5]	n.s.	5,0 [1,8]	s.	22,9 [13,2]	s.
	3	10	7,7 [3,1]	n.s.	5,9 [2,6]	n.s.	27,9 [16.3]	n.s.
34.-36.	1	60	10,1 [2,8]		7,2 [1,3]		39,0 [11,2]	
	2	19	10,2 [4,7]	n.s.	6,6 [2,3]	n.s.	33,0 [12,1]	s.
	3	7	7,4 [1,6]	s.	5,0 [1,7]	s.	28,3 [10,8]	s.
37.-39.	1	58	15,2 [4,9]		7,7 [1,6]		41,8 [14,1]	
	2	16	13,9 [5,7]	n.s.	7,1 [1,7]	n.s.	31,9 [11,5]	s.
	3	8	12,4 [3,7]	n.s.	5,7 [2,3]	s.	19,4 [6,6]	s.
40.-42.	1	60	17,7 [5,2]		7,2 [1,7]		45,2 [18,8]	
	2	21	18,9 [6,1]	n.s.	7,6 [1,7]	n.s.	44,9 [21,5]	n.s.
	3	2	13,1 [5,0]	n.s.	6,2 [0,2]	n.s.	49,5 [18,8]	n.s.

Tab. 12 Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) einer Gestosegruppe mit Index 1-4 (Gr. 2) bzw. 5-11 (Gr. 3) im Vergleich zu einem Normalkollektiv (Gr. 1) für Östriol, HPL und 5α-DHP in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW)

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

4.9. Individuelle Verläufe der drei Hormonkonzentrationen am Beispiel einzelner Patientinnen

Im folgenden Abschnitt sollen für jedes pathologische Kollektiv 1 bzw. 2 charakteristische Konzentrationsverläufe einzelner Patientinnen dargestellt werden.

Abb. 7 zeigt die Konzentrationsverläufe der 3 Hormone für die Patientin A, die seit der 27. Schwangerschaftswoche wegen auffällig niedriger Östriolwerte überwacht wurde.

Das Östriol lag erwartungsgemäß außerhalb der Normwertkurve (vgl. die 50%-Percentile in Abb. 4) und erreichte nur in der 36. SSW die 2,5%-Percentile des in einer gleichzeitig laufenden Studie untersuchten Normalkollektivs. Das HPL verlief kontinuierlich im Normbereich, während das 5α-DHP bis zur 33.SSW im unteren Normbereich anstieg, um dann bis zur 36. SSW langsam abzufallen. Von der 36. bis 37. SSW erfolgte ein Konzentrationssprung von 29,1 auf 16,8 ng/ml. Die Schwangerschaft endete in der 38. SSW mit einer Spontangeburt. Das Kind hatte einen Apgar-Score von 9/10, wog 2240 g und war 44 cm lang.

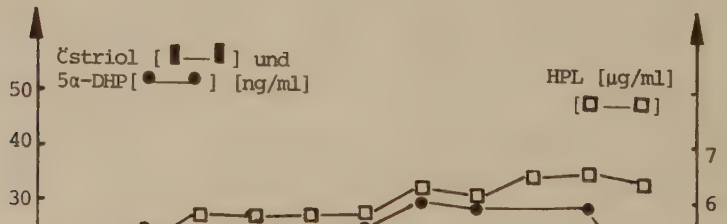


Abb. 7: Konzentrationsverläufe des Östriol [▮—▮], HPL [□—□] und 5α-DHP [●—●] bei Patientin A

Patientin B (vgl. Abb. 8) fiel durch HPL-Werte auf, die ab der 30. Schwangerschaftswoche nur einmal oberhalb von 4 µg/ml lagen (vgl. 50%-Percentile in Abb. 5). Bei ihr lagen die Östriolwerte in der 30. SSW noch auf der 50%-Percentile des dazugehörigen Normalkollektivs, blieben dann aber auf einem relativ konstanten Niveau und näherten sich somit immer mehr der 2,5%-Percentile.

Die 5α-DHP-Werte lagen ebenfalls deutlich unterhalb der 50%-Percentile und verliefen parallel zur HPL-Konzentration.

Die Geburt erfolgte in der 39. SSW spontan, das Kind hatte einen Apgar-Score von 9/10, wog 2300 g und war 44 cm lang.

Im Vergleich zu Patientin B lagen die HPL-Werte von Patientin C nur knapp unterhalb der 2,5%-Percentile der Normwertkurve, die E_3-Werte bewegten sich um die 50%-Percentile des Normalkollektivs und auch die 5α-DHP-Werte waren unauffällig (Abb.9). Alle 3 Hormone zeigten in der 42. SSW einen Abfall, der beim 5α-DHP mit 40 auf 24 ng/ml am ausgeprägtesten war.
Das in der 42. SSW geborene Kind hatte einen Apgar-Index von 7/10, wog 3920 g und war 52 cm lang.

Patientin D wurde ab der 33. SSW wegen einer EPH-Gestose überwacht, für die ein durchschnittlicher Index von 7 errechnet wurde. Ihre E_3-Werte lagen bis zur 38. SSW um die 50%-Percentile des Normalkollektivs und fielen lediglich zur 39. SSW hin leicht ab. Die HPL-Werte bewegten sich um die 2,5%-Percentile bzw. leicht darunter und fielen in der 38. und 39. SSW ebenfalls ab. Das 5α-DHP zeigte von der 33.-38. SSW nur geringe Konzentrationsänderungen innerhalb des unteren Normwertbereichs, fiel aber in der 39. SSW von 30,0 auf 15,2 ng/ml unterhalb die 2,5%-Percentile (Abb. 10).
Die Schwangerschaft wurde in der 39. SSW wegen Plazentainsuffizienz durch Sectio beendet, es wurde ein Kind mit Apgar 9/10, einem Gewicht von 2250 g und einer Länge von 46 cm geboren.

Abb. 8 Konzentrationsverläufe des Östriol [▮—▮], HPL [□—□] und 5α-DHP [●—●] bei Patientin B

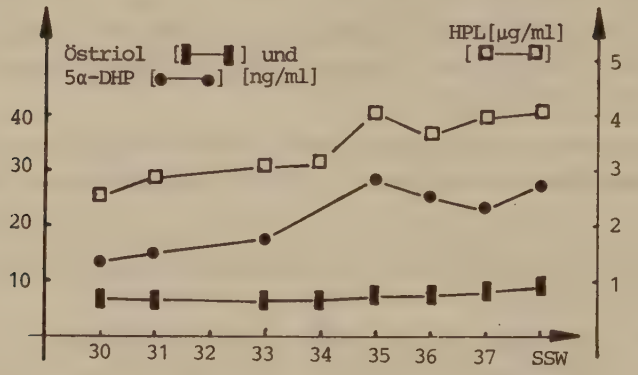


Abb. 9 Konzentrationsverläufe des Östriol [▮—▮], HPL [□—□] und 5α-DHP [●—●] bei Patientin C

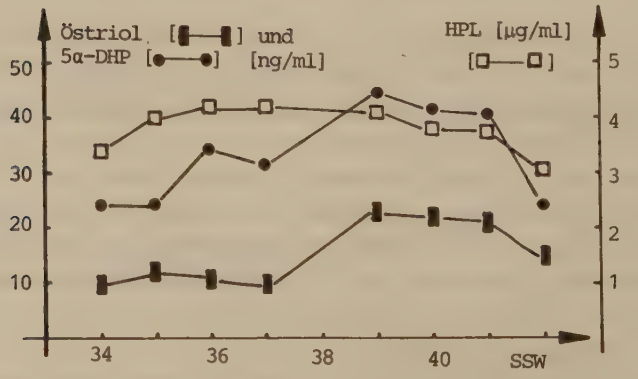
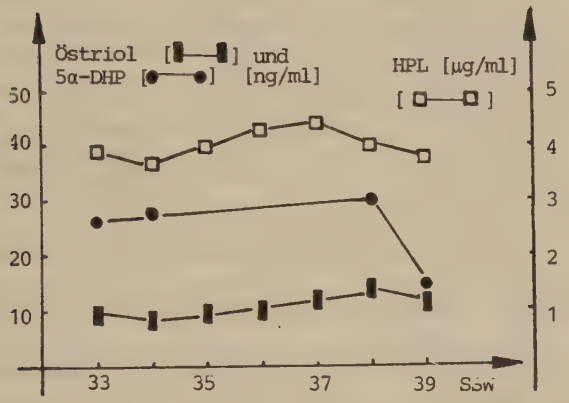


Abb. 10 Konzentrationsverläufe des Östriol [▮—▮], HPL [□—□] und 5α-DHP [●—●] bei Patientin D



4.10. Untersuchung der Einflüsse mütterlicher Parameter auf die Hormonkonzentrationen

4.10.1. Alter der Mutter bei der Niederkunft

Die Patientinnen wurden in 2 Altergruppen, zum einen < 30 Jahre, zum anderen > 30 Jahre aufgeteilt.

Tab. 13 zeigt die Ergebnisse für die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der 3 Hormone für die beiden Altersgruppen.

Weder für das Östriol noch für das HPL wurde ein Einfluß des Alters der Mutter auf die Hormonwerte gefunden. Auch bei Vergleich der Mittelwerte zeigte sich kein eindeutiger Hinweis.

Kollekt.	SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	15	3,8 [0,5]	n.s.	4,3[1,2]	n.s.	19,0 [8,7]	s.
		2	12	3,4 [0,8]		5,3[1,0]		24,9 [5,6]	
	31-33	1	14	4,7 [0,6]	n.s.	6,0[1,5]	n.s.	26,1[11,5]	n.s.
		2	16	4,4 [0,9]		6,0[1,2]		32,4[15,9]	
	34-36	1	21	5,8 [0,8]	n.s.	7,1[1,8]	n.s.	30,7[12,3]	n.s.
		2	8	5,3 [1,2]		6,5[0,5]		35,9[11,9]	
	37-39	1	22	6,8 [1,1]	n.s.	7,2[1,4]	n.s.	33,3 [8,6]	n.s.
		2	8	6,9 [0,7]		7,3[1,5]		26,2 [9,6]	
	40-42	1	20	8,2 [1,2]	n.s.	6,9[1,9]	n.s.	40,2[15,3]	n.s.
		2	9	8,4 [0,9]		6,5[1,9]		37,7[17,0]	
path.HPL	28-30	1	18	6,9 [1,6]	n.s.	2,2[0,4]	n.s.	10,8[4,1]	n.s.
		2	9	5,6 [0,9]		2,3[0,6]		12,4[7,3]	
	31-33	1	15	7,4 [1,4]	n.s.	3,0[0,5]	n.s.	23,4[8,1]	n.s.
		2	15	7,1 [1,3]		3,0[0,7]		20,8[9,5]	
	34-36	1	22	8,9 [2,2]	n.s.	3,8[1,0]	n.s.	22,3[9,2]	n.s.
		2	8	10,2 [2,2]		3,6[0,6]		28,3[13,8]	
	37-39	1	17	12,7 [4,0]	n.s.	3,8[0,3]	n.s.	31,7[12,5]	n.s.
		2	13	13,6 [5,1]		3,7[0,3]		31,8[10,5]	
	40-42	1	18	15,3 [4,2]	n.s.	3,9[0,4]	n.s.	37,4[13,1]	n.s.
		2	11	13,7 [4,5]		4,0[1,0]		29,9[14,2]	
Gestosen	30-33	1	24	7,3 [2,8]	n.s.	5,4[2,1]	n.s.	25,2[13,9]	n.s.
		2	13	7,5 [2,4]		5,1[2,0]		22,5[12,5]	
	34-36	1	20	8,8 [2,6]	n.s.	5,6[1,6]	n.s.	29,6[12,1]	n.s.
		2	9	11,3 [6,4]		7,3[2,2]		36,8[10,3]	
	37-39	1	18	14,8 [6,5]	n.s.	6,6[2,3]	n.s.	27,0[14,0]	n.s.
		2	12	12,7 [5,8]		6,7[1,7]		29,8[10,5]	
	40-42	1	25	18,8 [6,5]	n.s.	7,3[1,8]	n.s.	44,2[19,1]	n.s.
		2	5	14,7 [4,1]		7,1[2,2]		50,3[21,5]	

Tab. 13: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) für Östriol, HPL und 5α-DHP der Altersgruppe < 30 Jahre (Gr. 1) und > 30 Jahre (Gr. 2) der 3 pathologischen Kollektive in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

Beim Kollektiv mit pathologischen E_3-Werten hatten die Frauen > 30 Jahre in der 28.-30. SSW signifikant und in der 31.-36. SSW deutlich höhere 5α-DHP-Werte, von der 37.-42. SSW war das Verhältnis jedoch umgekehrt.

Keine Tendenz zeigte sich beim Kollektiv mit erniedrigten HPL-Werten, während die älteren Frauen der Gestosegruppe von der 34.-42. SSW etwas erhöhte 5α-DHP-Werte aufwiesen, ohne daß die Unterschiede signifikant gewesen wären.

4.10.2. Einfluß der Parität

Der Einfluß der Parität wird in Tab. 14 dargestellt.

Auch hierbei ergab sich weder für die Blutspiegel des E_3 noch für die des HPL irgendeine Abhängigkeit von der Anzahl der Geburten.

Das 5α-DHP war bei der Gruppe mit pathologischen E_3-Werten in der 28.-33. und 37.-39. SSW etwas, in der 34.-36. SSE signifikant erhöht bei Mehrgebärenden, während sich bei den beiden anderen pathologischen Kollektiven keinerlei Tendenz erkennen ließ.

4.11. Untersuchung der Einflüsse kindlicher Parameter auf die Hormonkonzentrationen

4.11.1. Vergleich verschiedener Gewichtsklassen innerhalb der einzelnen Kollektive

Der Vergleich der Hormonwerte von Müttern, deren Kinder unter 2500 g wogen gegenüber solchen, deren Kinder zwischen 2500 und 3500 g bzw. über 3500 g wogen, ist in Tab. 15 dargestellt.

Kollekt.	SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	12	3,6[0,8]	n.s.	4,6[1,6]	n.s.	20,4 [7,1]	n.s.
		2	11	3,6[0,5]		5,0[0,9]		22,4 [9,3]	
	31-33	1	17	4,5[0,9]	n.s.	5,9[1,3]	n.s.	26,4[15,1]	n.s.
		2	12	4,7[0,6]		6,3[1,4]		34,1[12,5]	
	34-36	1	10	5,9[0,7]	n.s.	6,8[1,5]	n.s.	25,0[12,4]	s.
		2	19	5,5[1,0]		7,0[1,7]		35,9[10,5]	
	37-39	1	17	7,1[1,0]	n.s.	7,3[1,5]	n.s.	29,7[7,9]	n.s.
		2	13	6,5[1,1]		7,2[1,3]		33,6[10,7]	
	40-42	1	15	7,9[1,1]	n.s.	7,2[1,9]	n.s.	39,3[10,5]	n.s.
		2	14	8,6[1,1]		6,3[1,7]		39,6[20,1]	
path.HPL	28-30	1	13	7,0[1,9]	n.s.	2,1[0,6]	n.s.	10,9[6,4]	n.s.
		2	11	6,0[1,0]		2,4[0,2]		11,6[4,3]	
	31-33	1	13	7,8[1,5]	n.s.	2,7[0,5]	s.	26,1[7,9]	s.
		2	15	6,8[1,1]		3,2[0,6]		19,0[8,5]	
	34-36	1	19	9,4[2,0]	n.s.	3,7[1,1]	n.s.	23,7[9,9]	n.s.
		2	10	9,2[2,7]		3,7[0,3]		24,3[13,0]	
	37-39	1	16	13,4[5,0]	n.s.	3,7[0,3]	n.s.	31,4[11,8]	n.s.
		2	14	12,7[3,9]		3,8[0,4]		32,2[11,6]	
	40-42	1	15	16,2[4,4]	n.s.	3,8[0,4]	n.s.	32,7[10,3]	n.s.
		2	14	13,1[3,8]		4,0[0,9]		36,6[16,9]	
Gestosen	30-33	1	18	7,1[3,1]	n.s.	6,0[2,3]	s.	26,0[14,6]	n.s.
		2	14	7,7[2,1]		4,3[1,3]		22,5[13,8]	
	34-36	1	21	9,4[3,9]	n.s.	6,2[2,3]	n.s.	31,4[11,4]	n.s.
		2	7	10,1[5,6]		6,1[1,6]		34,2[14,8]	
	37-39	1	18	13,3[4,2]	n.s.	6,6[2,0]	n.s.	27,3[11,4]	n.s.
		2	10	13,3[6,0]		6,2[1,9]		27,6[11,9]	
	40-42	1	19	19,2[6,5]	n.s.	7,3[1,8]	n.s.	44,2[18,3]	n.s.
		2	9	15,2[3,2]		6,9[1,8]		44,7[23,4]	

Tab. 14: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) für Östriol, HPL und 5α-DHP der Primiparae (Gr. 1) und Multiparae (Gr. 2) der 3 pathologischen Kollektive in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

Kollektiv	SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	11	3,4[0,6]	n.s.	4,5[0,9]	n.s.	21,4[6,2]	n.s.
		2	8	3,6[0,9]	s.	4,7[1,9]	n.s.	16,4[5,9]	n.s.
		3	8	3,9[0,4]		5,2[0,6]		27,2[8,8]	
	31-33	1	6	4,4[0,8]	n.s.	6,9[1,9]	n.s.	26,1[7,0]	n.s.
		2	13	4,4[1,0]	n.s.	5,8[1,2]	n.s.	30,9[13,4]	n.s.
		3	11	4,8[0,4]		5,8[0,8]		29,5[18,3]	
	34-36	1	5	5,2[0,9]	n.s.	6,2[1,0]	n.s.	24,4[10,0]	n.s.
		2	17	5,8[0,9]		7,4[1,8]		31,8[12,0]	
		3	7	5,6[1,1]	-	6,4[1,2]	-	38,4[12,1]	-
	37-39	1	2	5,7[0,8]	n.s.	7,2[0,7]	n.s.	29,1[17,3]	n.s.
		2	25	6,9[1,1]		7,3[1,5]		32,1[8,4]	
		3	3	7,1[0,6]	-	7,5[1,3]		26,6[14,0]	-
	40-42	-							
path. HPL	28-30	1	12	6,0[0,9]	n.s.	2,1[0,6]	n.s.	11,8[6,6]	n.s.
		2	12	7,1[2,0]	n.s.	2,4[0,2]	n.s.	11,5[4,1]	n.s.
		3	3	5,9[0,1]		2,2[0,4]		9,0[4,2]	
	31-33	1	11	6,4[0,8]	s.	2,6[0,7]	n.s.	22,9[7,6]	n.s.
		2	16	7,8[1,3]	n.s.	3,2[0,4]	n.s.	23,3[9,1]	n.s.
		3	3	7,7[1,7]		3,2[0,4]		13,0[8,5]	
	34-36	1	17	8,7[1,7]	n.s.	3,5[0,5]	n.s.	20,6[11,4]	n.s.
		2	7	10,7[3,0]	n.s.	6,7[0,3]	n.s.	24,7[7,1]	s.
		3	6	9,3[2,3]		4,5[1,8]		32,3[7,8]	
	37-39	1	8	10,0[1,2]	s.	3,6[0,3]	n.s.	28,6[8,8]	n.s.
		2	15	14,9[4,3]		3,8[0,3]		29,5[10,6]	
		3	7	12,8[5,4]	-	3,8[0,3]	-	40,3[13,0]	-
	40-42	1	2	11,6[1,8]	s.	4,0[0,1]	n.s.	29,0[0,8]	n.s.
		2	19	14,8[3,7]		3,9[0,3]		34,2[14,6]	
		3	8	15,4[6,0]	-	4,0[1,3]	-	36,7[13,9]	-
Gestosen	30-33	1	17	7,6[2,8]	n.s.	5,5[2,3]	n.s.	26,3[13,3]	n.s.
		2	14	6,8[2,6]	n.s.	5,0[2,1]	n.s.	24,6[15,0]	n.s.
		3	6	8,6[1,8]		5,3[1,3]		17,9[8,1]	
	34-36	1	9	8,1[1,5]	n.s.	4,9[2,2]	n.s.	29,1[10,7]	n.s.
		2	12	9,0[5,4]	s.	6,0[1,8]	s.	34,1[14,4]	n.s.
		3	9	11,7[3,6]		7,5[1,8]		32,0[9,7]	
	37-39	1	8	14,2[9,4]		6,3[2,5]		24,8[15,3]	
		2	8	12,7[3,9]	-	7,0[2,1]	-	34,1[10,5]	-
		3	14	14,5[5,5]	n.s.	6,6[1,8]	n.s.	26,6[11,8]	n.s.
	40-42	1	2	21,1[13,6]	n.s.	8,7[3,3]	n.s.	56,8[8,5]	n.s.
		2	15	17,6[6,3]	n.s.	6,8[1,8]	n.s.	41,1[16,6]	n.s.
		3	13	18,2[5,7]		7,7[1,6]		48,1[22,7]	

Tab. 15: Varianzanalyse für Östriol, HPL und 5α-DHP zwischen einer Gruppe, deren Kinder < 2500 g wogen (Gr. 1) und einer Gruppe, deren Kinder 2500-3500 g (Gr. 2) bzw. > 3500 g (Gr. 3) wogen.

SSW = Schwangerschaftswoche, n = Anzahl der Proben
s. = nach dem U-Test signifikant, n.s. = nicht signifikant

Außer beim Kollektiv mit pathologischem HPL bestanden keine signifikanten Unterschiede in den Hormonkonzentrationen von Müttern mit Neugeborenen der Gewichtsklasse < 2500 g und 2500 -3500 g, die Mittelwerte der Mütter mit normalschweren Kindern lagen jedoch meist etwas höher.

Das Östriol der Mütter, die erniedrigte HPL-Werte hatten, zeigte jedoch in der 31.-33. und 37.-42. SSW signifikant, in den übrigen Schwangerschaftswochen deutlich verminderte Serumspiegel, wenn die Neugeborenen untergewichtig waren.

In der Gewichtsklasse über 3500 g befanden sich insgesamt weniger Kinder, so daß in einigen Fällen, in denen der Probenumfang zu klein war, keine Signifikanzprüfung gegenüber den Kindern < 2500 g möglich war.

Zwar bestand wiederum die Tendenz zu höheren Hormonwerten bei den Müttern, deren Kinder mehr als 3500 g wogen, aber die Aussagekraft dieser Analyse war insgesamt gering.

4.11.2. Varianzanalyse zwischen pathologischen Kollektiven und Normalkollektiv innerhalb einer Gewichtsklasse

Für die Gewichtsklassen von 2500 - 3500 g und über 3500 g, die auch im Normalkollektiv vorhanden waren, wurde eine Varianzanalyse zwischen den pathologischen Gruppen und dem Normalkollektiv vorgenommen.

Außer den ohnehin aufgrund der Patientinnenauswahl entstandenen signifikanten Unterschiede, zeigte sich innerhalb der Gruppen von Müttern mit normalgewichtigen Kindern (2500-3500 g, Tab. 16) ein deutlicher bzw. häufig signifikant erniedrigter 5α-DHP-Spiegel bei den Gruppen mit niedrigem E_3- und HPL-Wert.

Kollekt.	SSW	Gr.	n	E_3 [ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL [µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP [ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	35	7,3 [1,6]	s.	4,8 [0,7]	n.s.	24,6 [10,8]	s.
		2	8	3,6 [0,9]		4,7 [1,9]		16,4 [5,9]	
	31-33	1	37	8,5 [1,8]	s.	6,1 [1,0]	n.s.	30,5 [14,7]	n.s.
		2	13	4,4 [1,0]		5,8 [1,2]		30,9 [13,4]	
	34-36	1	39	10,1 [3,0]	s.	7,2 [1,2]	n.s.	38,4 [11,3]	n.s.
		2	17	5,8 [0,9]		7,4 [1,8]		31,8 [12,0]	
	37-39	1	31	15,0 [5,2]	s.	7,5 [1,6]	n.s.	41,1 [11,8]	s.
		2	25	6,9 [1,1]		7,3 [1,5]		32,1 [8,4]	
	40-42	1	23	16,1 [4,6]	s.	6,7 [1,4]	n.s.	43,7 [17,6]	n.s.
		2	20	8,4 [0,8]		6,2 [1,4]		36,7 [14,4]	
path. HPL	28-30	1	35	7,3 [1,6]	n.s.	4,8 [0,7]	s.	24,6 [10,8]	s.
		3	12	7,1 [2,0]		2,4 [0,2]		11,5 [4,1]	
	31-33	1	37	8,5 [1,8]	n.s.	6,1 [1,0]	s.	30,5 [14,7]	s.
		3	16	7,8 [1,3]		3,2 [0,4]		23,3 [9,1]	
	34-36	1	39	10,1 [3,0]	n.s.	7,2 [1,2]	s.	38,4 [11,3]	s.
		3	7	10,7 [3,0]		3,7 [0,3]		24,7 [7,1]	
	37-39	1	31	15,0 [5,2]	n.s.	7,5 [1,6]	s.	41,1 [11,8]	s.
		3	15	14,9 [4,3]		3,8 [0,3]		29,5 [10,6]	
	40-42	1	23	16,1 [4,6]	n.s.	6,7 [1,4]	s.	43,7 [17,6]	n.s.
		3	19	14,8 [3,7]		3,9 [0,3]		34,2 [14,6]	
Gestosen	30-33	1	46	8,3 [1,8]	s.	5,9 [1,0]	s.	29,9 [13,7]	n.s.
		4	14	6,8 [2,6]		5,0 [2,1]		24,6 [15,0]	
	34-36	1	39	10,1 [3,0]	n.s.	7,2 [1,2]	s.	38,4 [11,3]	n.s.
		4	12	9,0 [5,4]		6,0 [1,8]		34,1 [14,4]	
	37-39	1	31	15,0 [5,2]	n.s.	7,5 [1,6]	n.s.	41,1 [11,8]	n.s.
		4	8	12,7 [3,9]		7,0 [2,1]		34,1 [10,5]	
	40-42	1	23	16,1 [4,6]	n.s.	6,7 [1,4]	n.s.	43,7 [17,6]	n.s.
		4	15	17,6 [6,3]		6,8 [1,8]		41,1 [16,6]	

Tab. 16: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) der Gewichtsklasse von 2500 - 3500 g für Östriol, HPL und 5α-DHP der Schwangeren mit pathologischem E_3 (Gr. 2), pathologischem HPL (Gr. 3) und EPH-Gestose (Gr. 4) im Vergleich zum Normalkollektiv (Gr. 1) in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW)

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

Demgegenüber waren weder die HPL-Werte der Patientinnen mit pathologischem E_3, noch die E_3-Werte der Patientinnen mit pathologischem HPL im Vergleich zum Normalkollektiv beeinflußt.

Die Gestosepatientinnen zeigten innerhalb dieser Gewichtsklasse zwar bis auf die 40.-42. SSW durchgehend niedrigere Werte bei allen drei Hormonen, Signifikanzen waren jedoch nur in der 30.-33. SSW beim E_3-Wert und in der 30.-36. SSW beim HPL-Wert festzustellen.

Tab. 17 zeigt, daß bei den Müttern, deren Kinder über 3500 g wogen, beim Gestosekollektiv von der 30.-39. SSW signifikant niedrigere 5α-DHP-Werte zu finden waren.

Dagegen war in dieser Gewichtsklasse das 5α-DHP beim Kollektiv mit pathologischen HPL-Werten nur in der 28.-33. SSW signifikant, in den übrigen Schwangerschaftswochen etwas erniedrigt.

Ein erniedrigter E_3-Wert hatte in der Gewichtsklasse > 3500 g keinen deutlichen Einfluß mehr auf die 5α-DHP-Konzentration.

4.11.3. Untersuchung des Einflusses der Länge des Neugeborenen auf die mütterlichen Hormonwerte

Die untersuchten Patientenseren wurden in 2 Gruppen unterteilt. Zum einen die der Mütter, deren Kinder < 50 cm waren, zum anderen die, deren Kinder ≥ 50 cm waren.

Tab. 18 zeigt, daß die Länge des Kindes insgesamt einen geringen Einfluß auf die Hormonkonzentrationen hatte.
So waren lediglich in der 31.-33. SSW beim Kollektiv mit pathologischem HPL das HPL und in der 34.-39. SSW das 5α-DHP signifikant niedriger bei den kürzeren Neugeborenen.

Kollekt.	SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	24	7,2[1,7]	s.	4,8[1,0]	n.s.	28,1[13,2]	n.s.
		2	8	3,9[0,4]		5,2[0,6]		27,2[8,8]	
	31-33	1	21	8,2[2,8]	s.	6,5[1,3]	n.s.	33,7[14,9]	n.s.
		2	11	4,8[0,4]		5,8[0,8]		29,5[18,3]	
	34-36	1	21	10,1[2,3]	s.	7,2[1,3]	n.s.	40,2[11,1]	n.s.
		2	7	5,6[1,1]		6,4[1,2]		38,4[12,1]	
	37-39	1	27	15,5[4,7]	s.	7,9[1,7]	n.s.	42,6[16,5]	n.s.
		2	3	7,1[0,6]		7,5[1,3]		26,7[14,0]	
	40-42	1	37	18,7[5,4]	s.	7,4[1,8]	n.s.	46,1[19,6]	n.s.
		2	9	8,0[1,6]		8,1[2,2]		45,4[17,2]	
path. HPL	28-30	1	24	7,2[1,7]	n.s.	4,8[1,1]	s.	28,1[13,2]	s.
		3	3	5,9[0,1]		2,2[0,4]		9,0[4,2]	
	31-33	1	21	8,2[2,8]	n.s.	6,5[1,3]	s.	33,7[14,9]	s.
		3	3	7,7[1,7]		3,2[0,4]		13,0[8,5]	
	34-36	1	21	10,1[2,3]	n.s.	7,2[1,3]	s.	40,2[11,1]	n.s.
		3	6	9,3[2,3]		4,5[1,8]		32,3[7,8]	
	37-39	1	27	15,5[4,7]	n.s.	7,9[1,7]	s.	42,6[16,5]	n.s.
		3	7	12,8[5,4]		3,8[0,3]		40,3[13,0]	
	40-42	1	37	18,7[5,4]	n.s.	7,4[1,8]	s.	46,1[19,6]	n.s.
		3	8	15,4[6,0]		4,0[1,3]		36,7[13,9]	
Gestosen	30-33	1	32	7,9[2,5]	n.s.	6,1[1,3]	n.s.	33,7[14,7]	s.
		4	6	8,6[1,8]		5,3[1,3]		17,9[8,1]	
	34-36	1	21	10,1[2,3]	n.s.	7,2[1,3]	n.s.	40,2[11,1]	s.
		4	9	11,7[3,6]		7,5[1,7]		32,0[9,7]	
	37-39	1	27	15,5[4,7]	n.s.	7,9[1,7]	s.	42,6[16,5]	s.
		4	14	14,5[5,5]		6,6[1,8]		26,6[11,8]	
	40-42	1	37	18,7[5,4]	n.s.	7,4[1,8]	n.s.	46,1[19,6]	n.s.
		4	13	18,2[5,7]		7,2[1,6]		48,1[22,7]	

Tab. 17: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) der Gewichtsklasse > 3500 g für Östriol, HPL und 5α-DHP der Schwangeren mit pathologischem E_3 (Gr. 2), pathologischem HPL (Gr. 3) und EPH-Gestose (Gr. 4) im Vergleich zum Normalkollektiv (Gr. 1) in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

Kollekt.	SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	21	3,5[0,7]	n.s.	4,8[1,3]	n.s.	20,5[6,1]	n.s.
		2	6	3,9[0,4]		4,6[0,1]		25,5[12,5]	
	31-33	1	21	4,4[0,9]	n.s.	6,0[1,5]	n.s.	27,7[12,3]	n.s.
		2	9	4,8[0,4]		5,9[0,7]		33,2[18,0]	
	34-36	1	22	5,6[0,9]	n.s.	7,1[1,7]	n.s.	30,1[11,8]	n.s.
		2	7	5,6[1,1]		6,4[1,2]		38,3[12,1]	
	37-39	1	21	6,7[1,2]	n.s.	7,4[1,4]	n.s.	31,0[8,7]	n.s.
		2	9	7,1[0,5]		6,9[1,5]		32,1[10,9]	
	40-42	1	15	8,5[0,7]	n.s.	6,3[1,4]	n.s.	35,4[15,5]	n.s.
		2	14	7,9[1,4]		7,2[2,2]		43,8[14,9]	
path.HPL	28-30	1	22	6,5[1,6]	n.s.	2,2[0,5]	n.s.	10,7 [5,3]	n.s.
		2	5	6,5[1,0]		2,2[0,3]		14,1 [4,5]	
	31-33	1	23	7,2[1,4]	n.s.	2,8[0,6]	s.	23,9 [8,4]	n.s.
		2	7	7,3[1,2]		3,3[0,3]		15,9 [7,4]	
	34-36	1	25	9,1[2,3]	n.s.	3,7[1,0]	n.s.	22,4[10,8]	s.
		2	5	9,9[1,9]		3,8[0,3]		31,2[8,1]	
	37-39	1	21	12,7[4,0]	n.s.	3,7[0,3]	n.s.	28,6[10,1]	s.
		2	9	14,2[5,4]		3,8[0,3]		39,0[11,8]	
	40-42	1	19	14,7[3,8]	n.s.	3,8[0,3]	n.s.	34,5[14,5]	n.s.
		2	10	14,8[5,4]		3,9[1,1]		34,7[13,0]	
Gestosen	30-33	1	27	7,2[2,9]	n.s.	5,5[2,3]	n.s.	27,2[13,8]	s.
		2	10	7,8[1,7]		4,7[1,2]		16,4[7,7]	
	34-36	1	17	8,8[4,2]	n.s.	5,6[2,1]	n.s.	33,3[12,7]	n.s.
		2	12	10,7[4,2]		6,9[2,0]		30,0[10,6]	
	37-39	1	17	13,3[6,8]	n.s.	6,5[2,2]	n.s.	28,7[13,5]	n.s.
		2	13	14,7[5,6]		6,7[1,7]		27,4[12,0]	
	40-42	1	18	20,3[7,1]	n.s.	7,7[1,8]	n.s.	46,0[19,6]	n.s.
		2	12	16,6[5,3]		6,9[1,8]		44,7[19,5]	

Tab. 18: Mittelwerte (m) und Standardabweichung (SD) für Östriol, HPL und 5α-DHP von Müttern mit Neugeborenen < 50 cm (Gr. 1) und Müttern mit Neugeborenen ≥ 50 cm (Gr. 2) der 3 pathologischen Kollektive in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

In der 30.-33. SSW zeigte sich jedoch im Gestosekollektiv ein sigifikant höherer 5α-DHP-Spiegel bei den Müttern, deren Kinder < 50 cm waren.

4.11.4. Einflüsse des kindlichen Geschlechts auf die mütterlichen Hormonspiegel

Die Hormonkonzentrationen der Mütter, die Knaben oder Mädchen gebaren, waren i.A. sehr ähnlich (s. Tab. 19).

Beim 5α-DHP lagen zwar meist die mittleren Hormonkonzentrationen der Mütter männlicher Feten etwas über denen der mit weiblichen, ein eindeutiges Ergebnis lag hier jedoch infolge fehlender Signifikanzen nicht vor.

Kollekt.	SSW	Gr.	n	E_3[ng/ml] m [SD]	Sign.	HPL[µg/ml] m [SD]	Sign.	5α-DHP[ng/ml] m [SD]	Sign.
path. E_3	28-30	1	8	3,7[0,7]	n.s.	5,1[1,0]	n.s.	20,4[7,6]	n.s.
		2	15	3,5[0,7]		4,6[1,4]		21,9[8,5]	
	31-33	1	20	4,6[0,6]	n.s.	5,9[0,9]	n.s.	31,4[15,5]	n.s.
		2	10	4,4[1,0]		6,3[1,9]		25,6[11,0]	
	34-36	1	20	5,4[1,0]	s.	7,2[1,7]	n.s.	32,4[12,3]	n.s.
		2	9	6,2[0,5]		6,4[1,2]		31,4[12,5]	
	37-39	1	14	6,7[0,8]	n.s.	7,6[1,5]	n.s.	32,0[9,6]	n.s.
		2	16	6,9[1,2]		6,9[1,4]		30,8[9,2]	
	40-42	1	11	8,5[0,9]	n.s.	6,5[1,5]	n.s.	38,7[17,6]	n.s.
		2	18	8,1[1,2]		7,0[2,0]		39,9[14,7]	
path.HPL	28-30	1	13	7,2[1,8]	s.	2,4[0,5]	n.s.	13,0[6,6]	n.s.
		2	11	5,7[0,8]		2,0[0,4]		9,1[2,3]	
	31-33	1	13	7,4[1,5]	n.s.	2,8[0,5]	n.s.	24,8[11,3]	n.s.
		2	15	7,1[1,3]		3,2[0,6]		20,1[5,5]	
	34-36	1	13	9,5[2,4]	n.s.	3,9[1,3]	n.s.	21,9[13,2]	n.s.
		2	12	9,8[2,3]		3,7[0,3]		27,3[8,1]	
	37-39	1	14	13,4[4,5]	n.s.	3,8[0,3]	n.s.	35,2[8,8]	n.s.
		2	16	12,9[4,5]		3,7[0,3]		28,8[12,9]	
	40-42	1	13	14,0[4,4]	n.s.	4,1[0,9]	n.s.	40,4[14,3]	s.
		2	16	15,3[4,3]		3,8[0,4]		29,8[11,7]	
Gestosen	30-33	1	20	7,6[2,5]	n.s.	5,3[2,1]	n.s.	25,8[14,9]	n.s.
		2	12	7,1[3,1]		5,1[2,2]		22,2[13,1]	
	34-36	1	14	7,9[2,7]	n.s.	5,4[1,9]	n.s.	27,4[11,7]	n.s.
		2	14	11,4[4,9]		6,8[2,2]		26,4[11,0]	
	37-39	1	12	14,8[5,0]	n.s.	6,8[1,9]	n.s.	29,6[10,9]	n.s.
		2	16	12,2[4,4]		6,2[2,0]		25,7[11,7]	
	40-42	1	11	16,7[5,2]	n.s.	6,8[1,6]	n.s.	46,8[19,6]	n.s.
		2	17	18,7[6,4]		7,4[1,8]		42,8[20,0]	

Tab. 19: Mittelwerte (m) und Standardabweichungen (SD) für Östriol, HPL und 5α-DHP der Mütter mit männlichen Feten (Gr. 1) bzw. weiblichen Feten (Gr. 2) der 3 pathologischen Kollektive in Abhängigkeit von der Schwangerschaftswoche (SSW).

n = Anzahl der Proben
s. = signifikanter Unterschied nach dem U-Test
n.s. = nicht signifikant

5. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Konzentrationen von Östriol, HPL und 5α-Pregnandion bei 3 verschieden pathologischen Schwangerengruppen zu bestimmen und zu überprüfen, ob sich bei den einzelnen Gruppen Zusammenhänge unter den 3 Hormonen ergaben.

Seitdem bekannt ist, daß die Östriolproduktion während der Schwangerschaft u.a. kausal von der Funktionstüchtigkeit fetaler Organe abhängt [DICZFALUSY 1970], dient die Östriolbestimmung im Serum schwangerer Frauen zur Routineüberwachung von Risikoschwangerschaften. Hierbei muß zwischen dem konjugierten und freien Östriol unterschieden werden.

Die in meiner Arbeit zusammengestellten Konzentrationen des freien Östriols im Serum von Frauen mit pathologischem Schwangerschaftsverlauf sollte die Frage klären, ob sich die E_3-Konzentration ändert, wenn z.B. während der Schwangerschaft pathologische HPL-Werte auftreten, oder die Schwangere an einer EPH-Gestose erkrankt.

Die E_3-Werte waren bei der Gruppe mit pathologischem HPL teilweise erniedrigt, in 4 Schwangerschaftswochen signifikant. Hierzu muß nochmals betont werden, daß in das Kollektiv mit auffälligem HPL nur Patientinnen aufgenommen wurden, deren E_3 im Normbereich lag, d.h. auch unter dieser Voraussetzung waren teilweise sogar statistisch signifikant niedrigere Östriolwerte festzustellen. Dies ist durch die Tatsache zu erklären, daß einige Syntheseschritte des Östriols in der Plazenta ablaufen, ein pathologischer HPL-Wert jedoch ein Hinweis auf eine Plazentainsuffizienz ist.

Im Gegensatz dazu ergab sich in vorliegender Arbeit kein Hinweis darauf, daß sich eine Gestoseerkrankung auch in einer Erniedrigung des Östriolspiegels auswirke. In der Literatur

sind in diesem Zusammenhang recht unterschiedliche Ergebnisse veröffentlicht.

NACHTIGALL et al. untersuchten 1968 die Gesamtöstriolwerte einer Gruppe von Gestosepatientinnen im Vergleich zu einem Normalkollektiv. Sie unterteilten die Gestosegruppe in 3 Untergruppen und fanden bei dem Kollektiv mit ausgeprägten Ödemen, Hypertonie und Albuminurie signifikant niedrigere Östriolwerte. Eine zweite Gruppe mit milden Gestosesymptomen zeigte keine vom Normalkollektiv abweichenden Östriolkonzentrationen.
Die letzte Gruppe bestand aus 3 Patientinnen mit schweren Gestosesymptomen, wobei 2 zusätzlich ein nephrotisches Syndrom zeigten. Hier wurden außergewöhnlich hohe Östriolwerte gefunden. Dies könnte durch die Befunde von CARRINGTON et al. erklärt werden, die 1970 erhöhte Östriolspiegel bei Schwangeren mit eingeschränkter Nierenfunktion fanden.

MATHUR et al. unterschieden 1973 zwischen konjugiertem und freien Östriol und untersuchten beide Substanzen bei Gestosepatientinnen im Vergleich zu einem Normalkollektiv. Es zeigte sich bei den Mittelwerten kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen, obwohl einige Gestosepatientinnen deutlich erhöhte E_3-Werte hatten. Die Autoren erklären diese Fälle mit einer durch die Gestose hervorgerufene Störung der Funktion von Niere und Leber oder durch eine Hyperplasie der plazentaren trophoblastischen Zellen, da diese 3 Organe an der Ausscheidung, dem Stoffwechsel bzw. der Synthese des Östriols beteiligt sind.

MASSON fand ebenfalls 1973 deutlich niedrigere Östriolwerte bei Präeklampsie-Patientinnen in der 33.-38. Schwangerschaftswoche im Vergleich zu gesunden Schwangeren. Bei Zwillingsschwangerschaften, die durch eine Gestose kompliziert wurden, waren die Unterschiede noch ausgeprägter, da bei normalen

Zwillingsschwangerschaften die E_3-Werte innerhalb der letzten 4 Schwangerschaftswochen wesentlich stärker ansteigen als bei Einlingsschwangerschaften. Bei der Untersuchung von MASSON muß jedoch beachtet werden, daß er insgesamt nur 9 Patientinnen untersuchte.

LONG et al. unterschieden 1979 zwischen Früh- und Spätgestosen und berichteten über eine höhere Inzidenz (33%) niedriger Östriolexkretion bei Patientinnen, bei denen die Diagnosestellung vor der 37. Schwangerschaftswoche erfolgte. Da bei meiner Untersuchung nicht zwischen Früh- und Spätgestosen unterschieden wurde, ergeben sich hierzu keine Vergleichsmöglichkeiten.

Die HPL-Bestimmung dient heutzutage routinemäßig zur Überwachung einer ausreichenden Plazentafunktion, da es ausschließlich in der Plazenta gebildet wird, keine tageszeitlichen Schwankungen zeigt und aufgrund seiner Halbwertszeit von 20 Minuten den aktuellen Zustand der Plazenta wiedergibt.

SAXENA et al. berichteten bereits 1969 über das Verhalten des HPL bei Plazentainsuffizienz. Sie erhielten eine mittlere Konzentration von 2,8µg/ml bei 5 Schwangeren mit nach der 32. SSW nachgewiesener fetaler Retardierung im Vergleich zu 6,8 µg/ml beim Normalkollektiv. Auch bei meinem Kollektiv mit auffälligem HPL liegen die Mittelwerte deutlich unter denen des Normalkollektivs.

SPELLACY et al. definierten 1971 eine "fetal-distress" (=FD) Zone, wenn die HPL-Werte nach der 30. SSW unter 4 µg/ml lagen (Mittelwert des in vorliegender Arbeit untersuchten

pathologischen HPL-Kollektivs in der 30. SSW 2,5 µg/ml), da sie bei 14 von 17 intrauterin abgestorbenen Feten mütterliche HPL-Werte unter 4 µg/ml fanden.

BERLE fand 1973 bei allen 9 untersuchten Fällen von klinisch nachgewiesener Plazentainsuffizienz deutlich unterhalb der Norm liegende HPL-Werte und deutete HPL-Werte, die 2-3 Wochen lang pathologisch bleiben, als Zeichen einer schweren Funktionseinschränkung der Plazenta.

Die HPL-Konzentration der Gruppe mit pathologischem E_3 wich in meiner Untersuchung nicht vom Normalkollektiv ab, wobei wiederum zu beachten ist, daß keine Patientinnen mit auffällig niedrigem HPL in dieser Gruppe enthalten sind.

Zahlreiche Autoren hatten sich bereits mit der Frage befaßt, ob bei Gestosepatientinnen eine Verminderung des HPL festzustellen sei.

WEBER et al. untersuchten 1972 die HPL-Werte von Gestosepatientinnen während der Therapie mit Heparin bzw. Xantinolnicotinat. Sie fanden bei 3 Patientinnen mit erfolgreich abgeschlossener Schwangerschaft einen Anstieg des HPL vom unteren in den oberen Normbereich, während 3 weitere Patientinnen, deren Feten intrauterin verstarben, keine Wirkung der Gestosetherapie auf die HPL-Serumspiegel zeigte.

WEBER fand 1974 bei Gestosepatientinnen unter der Geburt sich kontinuierlich verschlechternde HPL-Werte und deutete dies als ein Korrelat der hier manifest werdenden verminderten Reservekapazität der Plazenta.

KELLY et al. berichteten 1975 von erniedrigten HPL-Werten bei Schwangerschaften mit Hochdruck, wobei z.B. bei schwe-

rer Hypertonie ein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Normalkollektiv in der 32.-35. Schwangerschaftswoche nachweisbar war. Auch SPELLACY hatte 1971 abfallende HPL-Werte mit Anstieg des Blutdrucks gefunden. KALTENBACH et al. konnten 1977 zeigen, daß die HPL-Konzentration im mütterlichen Blut deutlich mit dem Schweregrad der Gestose korreliert war.

Auch in der vorliegenden Arbeit ergab sich eine teilweise signifikante HPL-Erniedrigung mit Ausnahme in der 40.-42. Schwangerschaftswoche. Bei diesen Patientinnen kann jedoch angenommen werden, daß es sich überwiegend um leichtere Gestosefälle gehandelt haben dürfte, da sonst sicherlich die Schwangerschaft bereits zu einem früheren Zeitpunkt durch eine Sectio beendet worden wäre.

Das 5α-DHP war als drittes Hormon untersucht worden, obwohl es nicht zur Routinediagnostik während der Schwangerschaft gehört.

Seit 1959 (ATHERDEN) war bekannt, daß das 5α-Pregnandion als Progesteronmetabolit im Leberstoffwechsel eine Rolle spielt. 1975 fanden die Arbeitsgruppe von MILEWICH et al. und STOA und BESSESEN, daß das 5α-DHP während der Schwangerschaft im mütterlichen Blut proportional zur Progesteronkonzentration anstieg. Es blieb aber die Frage unbeantwortet, ob das 5α-DHP lediglich ein Metabolit des Progesteronkatabolismus war, oder ob ihm irgendeine Stoffwechselfunktion zukam.

EVERETT et al. fanden 1978 einen Hinweis darauf, daß das 5α-DHP für die Erhaltung des Blutdrucks während der Schwangerschaft verantwortlich sein könnte.

Zum besseren Verständnis der Untersuchungen von EVERETT u. Kollegen sollen kurz einige Studien über Regulation und Fehlregulation des Blutdrucks von Schwangeren dargestellt werden.

MARTIN und MILLS fanden 1956 eine Erhöhung der Aldosteronsekretion bei schwangeren Frauen und erklärten dies als Kompensationsmechanismus zur natriuretischen Wirkung des Progesterons, das von der wachsenden Plazenta in zunehmendem Maße in den Blutkreislauf sezerniert wird und die Mineralcorticoid-Wirkung an den Tubuli hemmt (vgl. LEDOUX et al. 1975). Dieser sekundäre Hyperaldosteronismus führt nach WINER (1965) wiederum zu einer Erhöhung des Plasma-Renin-Spiegels und damit zu einer erhöhten Bildung von Angiotensin II. Experimentelle Hinweise hierauf gab auch WATANABE, der 1965 durch Gabe von 200 mg Progesteron für die Dauer einer Woche die Aldosteronausschüttung erhöhen konnte. OELKERS et al. fanden 1974 eine vermehrte Natriurese, einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität, der Plasma-Angiotensin II Konzentration und der Aldosteron-Exkretion, wenn sie Männern 50 mg Progesteron i.m. spritzten.

Um trotz erhöhter Angiotensinspiegel im Blut während der Schwangerschaft den Blutdruck regulieren zu können,bedarf es zusätzlicher Regulationsmechanismen. KAPLAN und SILAH konnten 1964 zeigen, daß die Empfindlichkeit gegenüber infundiertem Angiotensin sich umgekehrt proportional zu den endogenen Blutspiegeln verhält. CHESLEY berichtete 1966 über Untersuchungen die zeigten, daß die normale Schwangerschaft mit einer Refraktärität der Gefäße gegenüber dem blutdrucksteigernden Effekt von infundiertem Angiotensin II einhergeht. 1967 untersuchten CHESLEY und TEPPER die Einflüsse des Progesterons auf die Empfindlichkeit gegenüber Angiotensin II. Sie fanden nach Angiotensin II-Gabe einen signifikant geringeren Abfall des Urinvolumens, der Inulin- und PAH-Clearance und der Natrium-Ausscheidung, wenn sie den Patientinnen vorher 300 mg Progesteron/Tag i.m. injiziert hatten.

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Angiotensin II vermochte die Progesteronzufuhr jedoch nicht zu beeinflussen. Die Autoren nahmen daher einen selektiven Effekt des Progesterons auf Tonus und Reaktivität der renalen Arteriolen an.

Bei Schwangeren, bei denen der oben skizzierte Regulationsmechanismus nicht funktioniert, ist mit der Entwicklung eines Hochdrucks zu rechnen. Tatsächlich zeigten GANT et al. 1973, daß die Refraktärität gegen die Blutdruckwirkung des Angiotensin II bei schwangerschaftsinduziertem Hochdruck signifikant erniedrigt war und zwar Wochen bevor sich die Hypertonie manifestierte.
TURNBULL et al. berichteten 1974 über eine erhöhte Salzretention und einen Blutdruckanstieg, wenn die Progesteronspiegel vor der Geburt abfielen.

EVERETT et al. vermuteten 1978 aufgrund der Tatsache, daß die Refraktärität gegen Angiotensin II kurz nach der Geburt wieder verschwindet, daß ein plazentares Hormon, das ebenso rasch aus dem Plasma eliminiert wird, für die geringere Empfindlichkeit verantwortlich sei. Da sie ebenfalls keine Wirkung des Progesterons feststellen konnten (vgl. CHESLEY und TEPPER 1967), vermuteten sie, daß ein nach i.m. Injektion gebildeter Progesteron-Metabolit die Refraktärität verursache. In der Tat fanden sie, daß das 5α-Pregnandion die bei schwangerschaftsinduziertem Hochdruck herabgesetzte Refraktärität regenerierte. Dies soll nach Meinung der Autoren durch eine direkte Wirkung oder über eine Beeinflussung des Prostaglandinstoffwechsels zustande kommen.

Der schwangerschaftsinduzierte Hochdruck ist eines der drei wesentlichen Symptome der EPH-Gestose. Es liegt daher der Schluß nahe, daß auch bei der Gestoseentstehung eine Blutdruckfehlregulation eine wesentliche Voraussetzung ist.

VACZY et al. stellten 1971 die Hypothese auf, daß bei der toxämischen Hypertonie eine gesteigerte Aktivität des Renin-Angiotensin-Systems eine wichtige Rolle spiele. Sie diskutierten einen Regulationsmechanismus, bei dem eine in der Plazenta gebildete Monoaminooxidase die Pressorverbindungen inaktiviert und damit bei intakter Plazentafunktion die Entstehung eines Hochdrucks verhindert wird.

Aufgrund eigener Untersuchungen, die auf einen mit der EPH-Gestose in Zusammenhang stehenden Progesteronmangel hingedeutet hatten, unternahmen SAMMOUR et al. 1975 einen Therapieversuch mit Tagesdosen von 200 mg Progesteron i.m. bei 40 Gestosepatientinnen. 80% der Schwangeren zeigten einen Rückgang des systolischen Blutdrucks und des Gewichts, sowie ein deutlich erhöhtes Urinvolumen, während die Albuminurie bestehen blieb. Bei 70% der Patientinnen fiel das Serum-Na ab. Im Vergleich dazu ergaben sich bei einem Normalkollektiv keine Blutdruckveränderungen, die Diurese stieg in geringerem Umfang als bei den Gestosepatientinnen.

Im Gegensatz zu den bisher zitierten Arbeiten veröffentlichte HORROBIN 1968 Ergebnisse, nach denen er bei Hasen mit hohen Progesterondosen (100 mg/d) einen Anstieg des arteriellen Blutdrucks hervorgerufen hatte. Er postulierte, daß der initiale Blutdruckanstieg bei Präeklampsiepatientinnen durch hohe Progesteronspiegel verursacht werde. WINTER et al. versuchten 1972, unter denselben Versuchsbedingungen wie bei HORROBIN, einen Blutdruckanstieg zu erzielen, was ihnen jedoch nicht gelang.

Faßt man die bisher bekannten Untersuchungen zusammen, so kann als sicher gelten, daß die schwangerschaftsinduzierte Hypertonie, die für die übrigen Gestosesymptome mitverantwortlich ist, von einer verminderten Gefäßrefraktärität gegenüber

Angiotensin II begleitet ist, die durch 5α-Pregnandion regeneriert werden kann.

Es lag daher nahe zu untersuchen, ob der sich entwickelnde Hochdruck bei der Gestose Ausdruck eines Mangels an 5α-DHP sei. In diesem Fall müßte man im Blutspiegel von Gestosepatientinnen erniedrigte Konzentrationen des 5α-DHP feststellen können.
Tatsächlich lagen bei vorliegender Untersuchung die 5α-DHP-Werte des Gestosekollektivs deutlich unter denen des Normalkollektivs mit Ausnahme der 31., 41. und 42. Schwangerschaftswoche, wobei sich für 6 Schwangerschaftswochen sogar statistisch signifikante Unterschiede ergaben, was die große individuelle Varianz der 5α-DHP-Werte nur in ausgeprägten Fällen zuließ.

Auch bei der Schwangerengruppe mit pathologischen HPL-Werten zeigte das 5α-DHP in allen SSW eine teilweise signifikante Erniedrigung, was durch die bei Plazentainsuffizienz verminderte Progesteronsynthese erklärbar ist.
Beim Kollektiv mit pathologischem Östriol war infolge der großen Streuung nur einmal eine statistisch signifikante Erniedrigung des 5α-DHP festzustellen, obwohl die Mittelwerte des Normalkollektivs z.T. deutlich höher lagen. Das könnte darauf hindeuten, daß auch bei einer Funktionsstörung der fetoplazentaren Einheit die 5α-DHP-Werte erniedrigt sind.

Mehrere Autoren haben sich mit der Frage des Progesteronblutspiegels bei pathologisch verlaufenden Schwangerschaften befaßt.

ETON und SHORT fanden 1960 normale Progesteronspiegel bei 14 von 15 Gestosepatientinnen, unabhängig vom Schweregrad der Gestose. Die niedrigeren Pregnandiol-Urinwerte ihrer Gestosepatientinnen erklärten sie mit einer eventuell durch die EPH-Gestose veränderten renalen Pregnandiol-Clearance.

GREIG et al. berichteten 1962, daß der normalerweise ab der 34. Schwangerschaftswoche raschere Anstieg der Progesteronkonzentration bei pathologischen Schwangerschaften, v.a. solchen mit retardierten Feten, unterbleibe. In einem Fall einer schweren Gestose mit nachfolgendem Tod des Feten waren die Progesteronwerte bereits vorher unterhalb der Norm.

Im Gegensatz dazu zeigten bei der Untersuchung von TULCHINSKY und OKADA (1975) nur 2 von 11 Gestosepatientinnen, deren Feten intrauterin verstarben, pathologische Progesteronkonzentrationen.

DAWOOD kam 1976 zu dem Schluß, daß das Progesteron aufgrund seiner großen individuellen Varianz und seiner erheblichen Tagesschwankungen kein Indikator für die plazentare Funktion oder das Wohlergehen des Feten sei.

PARKER et al. veröffentlichten 1979 eine Untersuchung, nach der sie weder für Progesteron noch für 5α-DHP Unterschiede zwischen einem Normalkollektiv und einer Schwangerengruppe mit Hochdruck feststellen konnten. Dies steht im Widerspruch zu meinen Ergebnissen für das 5α-DHP. Hierzu muß allerdings bemerkt werden, daß die Mittelwerte des 5α-DHP bei PARKER et al. bis maximal 37 ng/ml anstiegen, also insgesamt niedriger lagen als bei unserem Normalkollektiv. Außerdem geben die Autoren keine Definition ihres Normalkollektivs an. Die Zusammenstellung des Kollektivs mit schwangerschaftsinduziertem Hochdruck bleibt völlig unklar. Es wird lediglich zwischen milder, mäßiger und schwerer Hypertonie unterschieden und keine Angaben erfolgen darüber, ob Begleitsymptome wie Proteinurie und Ödeme vorhanden waren.

Dies leitet über zu dem Problem, den Symptomenkomplex der EPH-Gestose in Stadien einzuteilen, die eine bessere Einordnung der einzelnen Patientinnen und eine bessere Vergleichs-

möglichkeit zwischen verschiedenen Untersuchungen ermöglichen.

GOECKE und SCHWABE veröffentlichten 1965 einen Vorschlag zur Stadieneinteilung der Gestose, nach dem die Einteilung des hier untersuchten Gestosekollektivs so weit als möglich erfolgte. Hiernach liegen 80% der Präeklampsiepatientinnen zwischen Index 2-6, 70% der Eklampsiepatientinnen zwischen 7-10. Die Autoren wiesen allerdings darauf hin, daß ein solcher Index ein dynamischer Parameter sei, ein Umstand, dem bei der von mir durchgeführten Festlegung eines einzigen Indexes keine Rechnung getragen werden konnte.

TERVILÄ et al. überarbeiteten 1978 den vorgenannten Index, indem sie die Prognose des Neugeborenen berücksichtigten. Sie kamen zu einer Abstufung von 0 bis 27, wobei die Grenze zur schweren Gestose bei Index 10 lag.

Um eine Einteilung nach diesem Index vornehmen zu können, sind jedoch sehr detailierte Anamnesen über den Gestoseverlauf erforderlich, insbesondere quantitative Angaben zum Ausmaß der Proteinurie. Diese waren jedoch in den mir zur Verfügung stehenden Krankenblättern allenfalls bei der Hälfte der Fälle zu finden.

Die geringste Aussagekraft haben nach Angaben von TERVILÄ und Kollegen das Auftreten von Ödemen. Gerade diese Diagnose war jedoch bei den hier untersuchten Gestosepatientinnen oft der einzige Hinweis auf eine Schwangerschaftstoxikose.

Es sollte nun versucht werden, wenngleich auch mit Hilfe der vereinfachten Indexes von GOECKE und SCHWABE (1965) die Hormonwerte des Gestosekollektivs im Vergleich zum Normalkollektiv in Abhängigkeit vom Schweregrad der Gestose zu untersuchen.

Weder beim E_3 noch beim HPL ergaben sich Hinweise darauf, daß der Ausprägungsgrad der Gestose einen Einfluß auf die Hormonkonzentrationen habe. Zwar lagen in der 34. Schwangerschaftswoche die HPL-Werte der schweren Gestosefälle signifikant niedriger, während die Patientinnen mit leichter Toxikose dem Normalkollektiv vergleichbare Werte hatten, aber erstere Gruppe bestand nur aus 2 Patientinnen, so daß das Ergebnis wenig aussagekräftig ist.

Dies deckt sich mit den Ergebnissen von KALTENBACH et al. (1977), der bei Gestosegruppen mit leichter und schwerer Gestose von der 33.-41. SSW signifikant niedrigere HPL-Werte fand, wobei sich jedoch die beiden Gruppen untereinander nicht unterschieden.

Vergleicht man die Ergebnisse in Tab.10 mit denen in Tab. 11 so zeigt sich, daß in der 32., 37. und 39. SSW die signifikanten Unterschiede zum Normalkollektiv vor allem auf dem drastisch erniedrigten 5α-DHP-Spiegel der Patientinnen mit schwerer Gestose beruhten, da hier die Gruppe der leichten Toxikosen keine statistische Signifikanz ergab.

Das in Tab. 12 zusammengefaßte Ergebnis unterstreicht nochmals, daß das Auftreten einer EPH-Gestose bis zur 40. Schwangerschaftswoche mit signifikant erniedrigten 5α-Pregnandion-Werten einhergeht, wobei zwischen der 34. bis 39. SSW eine deutliche Korrelation zwischen Ausmaß der Hormonverminderung und Ausprägungsgrad der Gestose bestand.

Der Vergleich der 3 untersuchten Hormone ergab eine wesentlich höhere Varianz des 5α-DHP. Es wäre zunächst denkbar, daß die Schwankungsbreite dieses Hormons tatsächlich höher liegt. So fand DAWOOD 1976, daß das Progesteron sehr rasche

Konzentrationsverschiebungen bei derselben Patientin zeigte. Der Autor berichtete von 25% Variation innerhalb eines Tages und kommt zu dem Schluß, daß das Progesteron infolge seiner großen Streubreite kein verläßlicher Parameter für die Funktion der Plazenta sei. Ebenso äußerten sich TULCHINSKY und OKADA 1975.

KLOPPER und SHAABAN veröffentlichten 1974 Ergebnisse über Messungen der Progesteron-Konzentration von 10 Patientinnen an 6 aufeinanderfolgenden Tagen. Der Variationskoeffizient der einzelnen Patientinnen betrug 8,6% bis 46,3%, im Durchschnitt 21,9%. GREIG et al. hatten zwar 1962 bei den meisten Patientinnen vernachlässigbare Schwankungen innerhalb eines Tages gefunden, doch wurde von diesen Autoren auch eine wesentlich ungenauere Bestimmungsmethode verwendet.

Eine andere Erklärung wäre die, daß die Bestimmung des 5α-DHP strengere Voraussetzungen an die Vorbehandlung des Plasmas stellt als die von Östriol bzw. HPL, beispielsweise sofortiges Abzentrifugieren des Plasmas und Einfrieren.

Der folgende Abschnitt sollte die Frage klären, ob die für die einzelnen Gruppen gefundenen Zusammenhänge auch dann zutreffen, wenn man die Hormonverläufe einzelner Patientinnen betrachtet.

Der Fall eines Patientin mit pathologischen E_3-Werten zeigte, daß das HPL völlig unabhängig davon im Normbereich lag, was die bei der Untersuchung der Gesamtkollektive gefundenen Ergebnisse bestätigt.

Das 5α-DHP bewegte sich im unteren Normbereich und fiel in der letzten SSW bis auf die 2,5%-Percentile ab. Dies könnte durch eine Funktionsstörung der Placenta erklärt werden, die sich in einer Synthesestörung des Progesterons und damit durch erniedrigte 5α-DHP-Spiegel äußern könnte. Allerdings gegen die

in den letzten Schwangerschaftswochen stabilen HPL-Werte keinen Hinweis auf eine Plazentainsuffizienz. Die Tatsache, daß ein untergewichtiges Kind geboren wurde, bekräftigt jedoch die Vermutung, daß hier eine Funktionsstörung innerhalb der fetoplazentaren Einheit vorgelegen hatte.

Der Vergleich der beiden Patientinnen mit pathologischen HPL-Werten ergab für die Patientin, die nur knapp unterhalb des Normbereichs lag, normale E_3- und 5α-DHP-Werte. Der Zustand des Neugeborenen ließ ebenfalls den Schluß zu, daß hier keine Plazentainsuffizienz vorlag.

Im Gegensatz dazu waren bei der Patientin mit stark pathologischen HPL-Spiegeln sämtliche Hormone erniedrigt, das Neugeborene war deutlich wachstumsretardiert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß sich auf nach den o.g. Einzelbeispielen ein deutlich pathologischer HPL-Wert auch auf die Östriol-Konzentrationen auszuwirken scheint, während ein pathologischer E_3-Spiegel durchaus mit normalen HPL-Konzentrationen vereinbar ist.

Sowohl bei erniedrigtem E_3 und noch stärker ausgeprägt beim deutlich erniedrigten HPL lagen die 5α-DHP-Werte im unteren Normbereich.

Die Gestosepatientin zeigte 5α-DHP-Werte im unteren Normbereich und gegen Ende der Schwangerschaft einen deutlichen Abfall des 5α-Pregnandion. Die ebenfalls unterhalb der Norm liegenden HPL-Werte wiesen auf eine Plazentainsuffizienz hin, die schließlich auch die Indikation zur Sectio gab. In diesem Fall war das Östriol nicht beeinflußt, obwohl ein untergewichtiges Kind geboren wurde.

Im vorigen Abschnitt wurde deutlich, daß die während der Schwangerschaft gefundenen Blutspiegel der hier untersuchten

Hormone möglicherweise eine recht gute Vorhersage darüber ermöglichen könnten, wie der Wachstumsfortschritt des Neugeborenen sein wird.

Um dieser Frage systematisch nachzugehen, wurden der Einfluß einiger mütterlicher und kindlicher Parameter auf die Hormonkonzentrationen überprüft.

Die Aufteilung der Patientinnen in 2 Altersgruppen ergab 249 Schwangere in der Altersgruppe < 30 Jahre und 148 Schwangere über 30 Jahre, das Verhältnis war in den 3 pathologischen Gruppen etwa gleich groß.
Bei der Untersuchung des Einflusses des Alters der Mutter auf die Hormonkonzentrationen zeigte sich bei keinem der pathologischen Kollektive signifikante Unterschiede zwischen den Frauen unter bzw. über 30 Jahren.

Beim 5α-DHP konnte man zwar im Kollektiv mit pathologischem E_3 und in der Gestosegruppe bis zur 39. SSW eine Tendenz zu höheren Hormonspiegeln mit steigendem Alter diskutieren, es ergab sich jedoch nur bei der 28.-30 Schwangerschaftswoche in der Gruppe mit pathologischem E_3 eine statistische Signifikanz. Auch in der Literatur waren keine Hinweise auf einen Altereinfluß zu finden.

Während in den Kollektiven mit pathologischem E_3 und HPL etwa gleich viele Primi- und Pluriparae enthalten waren, zeigte sich bei den Gestosepatientinnen ein Verhältnis von 70 Primiparae zu 40 Pluriparae. Das bestätigt die Ergebnisse von GOECKE (1970), wonach Erstgebärende häufiger an einer EPH-Gestose erkranken.

Die Parität der Mutter hatte keinen Einfluß auf die Östriolspiegel im Venenblut. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von MASSON (1973), der ebenfalls keine Korrelation zwischen der Parität und den E_3-Konzentrationen fand.

Auch das HPL scheint unabhängig von der Parität der Mutter

gebildet zu werden, was die Ergebnisse von GORDON et al. (1977) bestätigt.

Das 5α-DHP zeigte beim Kollektiv mit pathologischen E_3-Werten wiederum eine gewisse Tendenz zu steigenden Hormonwerten bei Multiparae, ohne daß sich statistisch signifikante Unterschiede ergaben.

Die Frage, ob zwischen den Hormonkonzentrationen im mütterlichen Blut und der Wachstumsentwicklung des Feten eine Beziehung herzustellen sei, wurde von vielen Autoren für zahlreiche schwangerschaftsspezifische Hormone untersucht.

So zeigte MASSON 1973, daß zwischen dem Östriolspiegel der Mutter und dem Geburtsgewicht des Kindes keine Korrelation bestand, er untersuchte allerdings nur Seren von Schwangeren, die später normalgewichtige Kinder gebaren. Es wäre jedoch durchaus denkbar, daß bei pathologisch verlaufenden Schwangerschaften und untergewichtigen Neugeborenen eine solche Beziehung bestünde. HAY und LORSCHEIDER berichteten 1976 von einer positiven Korrelation zwischen Geburtsgewicht und dem letzten E_3-Wert der Schwangeren vor der Geburt.

Auch in der hier vorliegenden Arbeit zeigten die Mütter, die durch erniedrigte HPL-Werte aufgefallen waren, deutlich erniedrigte E_3-Serumspiegel, wenn ihre Neugeborenen untergewichtig waren.
Dies unterstreicht nochmals die fetale Rolle bei der Östriolproduktion (vgl. DICZFALUSY 1970). Bei Vorliegen einer Plazentainsuffizienz und gleichzeitiger Wachstumsretardierung des Feten ist demnach die Östriolproduktion schwerwiegend vermindert, während sie bei normal entwickelten Feten durchaus im Normbereich liegen kann (vgl. Tab. 16).

Das Ergebnis, daß die HPL-Konzentration nur eine geringe Aussage über die Wachstumsentwicklung des Feten ermöglicht, bestätigt Veröffentlichungen, wonach zwischen dem HPL-Spiegel der Mutter und dem Geburtsgewicht nur eine niedrige Korrelation

bestehe (GORDON et al. 1977, KALTENBACH et al. 1977).

Bezüglich der 5α-DHP-Konzentration sind noch keine Vergleichsdaten in der Literatur verfügbar, lediglich der Zusammenhang zwischen fetaler Entwicklung und Progesteronkonzentrationen im mütterlichen Blut wurde untersucht.

GREIG et al. fanden 1962 bei Neugeborenen unter 3250 g die mütterlichen Progesteronwerte im unteren Normbereich. Demgegenüber berichteten TULCHINSKY und OKADA 1975, daß bei Patientinnen mit schwerer EPH-Gestose, fetaler Retardierung und nachfolgendem intrauterinen Tod des Feten das Progesteron im Normbereich lag.
In der hier vorliegenden Untersuchung zeigte sich keine Abhängigkeit der 5α-DHP-Konzentration von dem Geburtsgewicht des Neugeborenen.

Bei Untersuchung der Gewichtsklasse von 2500-3500 g der 3 pathologischen Kollektive im Vergleich zum Normalkollektiv wurden für die Mütter mit einer Funktionsstörung der fetoplazentaren Einheit (pathologisches E_3) und der Plazenta (pathologisches HPL) auch erniedrigte 5α-DHP-Werte gefunden, während bei den Gestosepatientinnen keine eindeutigen Unterschiede vorhanden waren. Die signifikant erniedrigten 5α-DHP-Werte bei Untersuchung aller Proben (vgl. Tab. 10) müssen also aufgrund der Mütter unter- oder übergewichtiger Kinder zustande kommen.
In der Tat waren beim Gestosekollektiv von der 30.-39. SSW signifikant niedrigere Hormonwerte zu finden, wenn die Neugeborenen über 3500 g wogen. Dies könnte darauf hindeuten, daß dem Feten eine Rolle bei der Metabolisierung des 5α-DHP zukommt, daß also große fetale Organe mehr 5α-DHP abbauen, was sich bei ohnehin erniedrigten Serumspiegeln, wie sie bei der EPH-Gestose vorliegen - eindeutig manifestiert.

Das Geschlecht des Feten war in keiner Weise zur Plasmakonzentration eines der 3 Hormone in Beziehung zu setzen. Allenfalls beim 5α-DHP konnte ein leichtes Überwiegen höherer Hormonkonzentrationen bei männlichem Geschlecht des Feten festgestellt werden. Dasselbe Ergebnis wurde auch in dem in einer gleichzeitig durchgeführten Studie bestimmten Normalkollektiv (BOPP, 1984) gefunden.

Im Gegensatz hierzu zeigte sich allerdings bei Bestimmung der 5α-DHP-Spiegel im arteriellen und venösen Nabelschnurblut (TANNICH, 1984) ein deutlich niedrigerer Hormonspiegel in den Nabelschnurgefäßen bei den weiblichen Feten. HAGEMENAS und KITTINGER hatten 1973 Unterschiede in den Progesteronkonzentrationen von männlichen und weiblichen Nabelvenen gefunden, während die Ergebnisse von TULCHINSKY und OKADA (1975) dies nicht bestätigen konnten.

Die Tatsache, daß der Konzentrationsunterschied bei Untersuchung des peripheren mütterlichen Blutes nicht mehr zu finden war, könnte auf der starken Verdünnung im mütterlichen Kreislauf oder auf einem ausgleichenden Kompensationsmechanismus beruhen.
Nimmt man aufgrund oben erwähnter Ergebnisse an, daß weibliche Feten einen größeren Anteil des durch die Nabelschnur gelangten 5α-DHP abbauen, so wäre zu folgern, daß Mütter weiblicher Feten eher eine Manifestation zu niedrigeren 5α-DHP-Konzentrationen mit EPH-Gestose zeigen. Tatsächlich ergab sich bei den leichten Gestosefällen (Index 1-4) mit 26 weiblichen und 28 männlichen Feten kein Unterschied bezüglich beider Geschlechter, während bei den schweren Gestosen (Index 5-11) 14 der Mütter weibliche und 7 männliche Neugeborene hatten. Die zu niedrige Anzahl von Patientinnen ließ zwar keine statistisch verwertbare Gegenüberstellung der 5α-DHP-Blutspiegel dieser beiden Gruppen zu. Nach Tab. 12 (S. 41) hatte jedoch zumindest in der 34. bis 39. SSW die Gestosegruppe mit Index 5-11, die doppelt so viele Mädchen gebar wie die Gruppe mit Index 1-4, deutlich niederere 5α-DHP-Werte wie die Patientinnen mit leichter Gestose.

6. ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Extraktionsmethode und der Radioimmunoassay für das 5α-Pregnandion wurden überarbeitet und der hierfür verwendete Antikörper charakterisiert.

   Der Korrelationskoeffizient der Validitätskurve betrug 0,99, die Intraassayvarianz 5,3%, die Interassayvarianz 12%.

   Die 5α-Pregnandionkonzentrationen wurden den Östriol- bzw. HPL-Werten der Patientinnen gegenübergestellt.

2. Beim Vergleich dreier verschieden pathologischer Gruppen mit dem Normalkollektiv ergab sich eine Erniedrigung des Östriolwerts bei den Frauen, bei denen aufgrund einer HPL-Verminderung eine Plazentainsuffizienz angenommen werden mußte, während das Östriol der Patientinnen mit EPH-gestose im Normbereich lag.

   Umgekehrt wurde die HPL-Konzentration nicht durch ein zu niedriges Östriol beeinflußt, während bei Vorliegen einer Gestose der HPL-Wert deutlich vermindert war.

   Das 5α-DHP war bei den Gestosepatientinnen z.T. signifikant vermindert, wobei zwischen der 34.-39. SSW eine deutliche Korrelation zwischen der Hormonkonzentration und dem Ausprägungsgrad der Gestose bestand.

   Auch ein pathologischer Östriolwert und in vermehrtem Umfang ein unterhalb der Norm liegender HPL-Wert waren mit einem Abfall des 5α-DHP verbunden.

3. Das Alter der Mutter hatte nur einen geringen Einfluß auf die Hormonkonzentrationen, allenfalls bestand bei dem Kollektiv mit pathologischem E_3 und den Gestosepatientinnen

eine gewisse Tendenz zu höheren 5α-DHP-Spiegeln mit zunehmendem Alter.

Ebenso zeigten Multiparae leicht erhöhte 5α-DHP-Werte gegenüber Primiparae bei dem Kollektiv mit erniedrigtem E_3, ohne daß sich eine eindeutige statistische Signifikanz ergab.

4. Beim Vergleich innerhalb der einzelnen pathologischen Gruppen zeigten beim Vorliegen einer Plazentainsuffizienz (Kollektiv mit pathologischem HPL) die Mütter, deren Kinder unter 2500 g wogen, signifikant niedrigere E_3-Werte, während sie bei Müttern normalgewichtiger Kinder im Normbereich lagen.

   Die HPL- und 5α-DHP-Konzentrationen im mütterlichen Plasma waren mit der fetalen Wachstumsentwicklung nicht korreliert

5. Wurden die Ergebnisse von Müttern mit Neugeborenen zwischen 2500 und 3500 g denen des Normalkollektivs gegenübergestellt so zeigten nur die Mütter mit Störungen der fetoplazentaren Funktionen (pathologisches E_3 oder HPL) signifikant erniedrigte 5α-DHP-Werte. Demgegenüber waren es beim Gestosekollektiv die Mütter der Neugeborenen über 3500 g, die eindeutig verminderte 5α-DHP-Werte hatten.

6. Das Geschlecht des Feten war bei keinem der 3 pathologischen Gruppen zu den Östriol-, HPL- bzw. 5α-DHP-Konzentrationen in Beziehung zu setzen.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ATHERDEN, L.M.: Progesterone metabolism: Investigation of the products of metabolism with human liver in vitro.
Biochem. J. 71, 411-415 (1959).

BERLE, P.: Verhalten der mütterlichen Serumspiegel des plazentaren Laktogens bei Plazentarinsuffizienz.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 455-459 (1973).

BOPP, F.: Radioimmunologische Bestimmung des 5α-Pregnan-3,20-dion im peripheren Venenblut eines Normalkollektivs schwangerer Frauen.
Dissertation, Tübingen (1984).

CARRINGTON, E.R., M.J. OESTERLING and F.M. ADAMS: Renal clearance of estriol in complicated pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 106, 1131-1143 (1970).

CHESLEY, L.C.: Vascular activity in normal and toxemic pregnancy.
Clin. Obst. Gynecol. 9, 871-877 (1966).

CHESLEY, L.C. and J.H. TEPPER: Effects of progesterone and estrogen on the sensitivity to angiotensin II.
J. Clin. Endocr. 27, 576-581 (1967).

DAWOOD, M.Y.: Circulating maternal serum progesterone in high-risk pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125, 832-840 (1976).

DICZFALUSY, E.: Fetal viability and steroidgenesis in the human fetoplacental unit.
Int. J. Gynecol. Obstet. 8, 770-776 (1970).

EASTMAN, N.J. and L.M. HELLMAN: in Williams Obstetrics, 12. Aufl. Appleton-Centura-Crofts, New York (1961).

ETON, B. and R.V. SHORT: Blood progesterone levels in abnormal pregnancies.
J. Obstet. and Gynecol. Brit. Emp. 67, 785-791 (1960).

EVERETT, R.B., R.J. WORLEY, P.C. MACDONALD and N.F. GANT: Modifications of vascular responsiveness to angiotensin II in pregnant women by intravenously infused 5α-Dihydroprogesterone.
Am. J. Obstet. Gynecol. 131, 352-357 (1978).

FRIEDBERG, V.: Über die perinatale Letalität der Neugeborenen bei Präeklampsie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25, 455 (1965).

GANT, N.F., DALEY, G.L., S. CHAND, P.J. WHALLEY and P.C. MACDONALD: A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy.
J. Clin. Invest. 52, 2682-2689 (1973).

GOECKE, C.: Pathogenese und Klinik der Spätgestose (EPH-Gestose).
Med. Klin. 65, 1957-1966 (1970).

GOECKE, C. und G. SCHWABE: Vorschlag einer Stadieneinteilung der Gestose.
Zbl. Gynäk. 87, 1439-1443 (1965).

GORDON, Y.B., J.G. GRUDZINSKAS, J.D. LEWIS, D. JEFFREY and A.T. LETCHWORTH: Circulating levels of pregnancy-specific beta-glycoprotein and human placental lactogen in the third trimester of pregnancy: their relationship to parity, birth-weight and placental weight.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 84, 642-647 (1977).

GREIG, M., M.G. COYLE, W. COOPER and J. WALKER: Plasma progesterone in mother and foetus in the second half of human pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Comm. 69, 772-776 (1962).

HAGEMENAS, F.C. and G.W. KITTINGER: The influence of fetal sex and plasma progesterone levels.
J. Clin. Endocrin. Metab. 36, 253-257 (1973).

HAY, D.M. and F.L. LORSCHEIDER: Serum estriol in normal pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 83, 118-123 (1976).

HORROBIN, D.F.: Some effects of long-term progesterone treatment in rabbits and their relevance to pre-eclampsia.
The Lancet 1, 170-173 (1968).

KAKU, M.: Placental polysaccharide and the aetiology of the toxaemia of pregnancy.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 60, 148-156 (1953).

KALTENBACH, F.J., R. SCHMITT und W. DIETRICH: Quantitative Untersuchungen der menschlichen Plazenta bei normaler Schwangerschaft und EPH-Gestose in Beziehung zum HPL-Serumspiegel im letzten Trimenon der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 222, 249-264 (1977).

KAPLAN, N.M. and J.G. SILAH: The effect of Angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease.
J. Clin. Invest. 43, 659-669 (1964).

KELLY, A.M., P. ENGLAND, J.D. LORIMER, J.C. FERGUSON and A.D.T. GOVAN: An evaluation of human placental lactogen levels in hypertension of pregnancy.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 82, 272-277 (1975).

KLOPPER, A. and M.M. SHAABAN: Variability of fetoplacental steroids in maternal plasma in late pregnancy.
Obstet. Gynecol. 44, 187-193 (1974).

KUMAR, D.: Chronic placenta ischemia in relation to toxemia of pregnancy.
Am. J. Abstet. Gynecol. 84, 1323-1329 (1962).

LAUZON, S. DE, N. CITTANOVA, B. DEFOSSES and M.F. JAYLE: in "Radioimmunoassay of steroidhormones, S. 55-61
E.: D. Gupta, Verlag Chemie, Weinheim (1975).

LEDOUX, F., J. GENEST, W. NOWACZYNSKI, O. KUCHEL and M. LEBEL: Plasma progesterone and aldosterone in pregnancy.
Can. Med. Assoc. J. 112, 943-946 (1975).

LONG, P.A., D.A. ABELL and N.A. BEISCHER: Parity and Pre-eclampsia.
Austr. N.Z.J. Obstet. Gynaec. 19, 435-443 (1979).

MARTIN, G.D. and I.H. MILLS: Aldosterone excretion in normal and toxaemic pregnancies.
Brit. Med. J. 2, 571-573 (1956).

MASSON, G.M.: Plasma estriol in normal and preeclamptic multiple pregnancies.
Obstet. and Gynec. 42, 568-573 (1973).

MASSON, G.M.: Plasma estriol concentration during normal pregnancy.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Comm. 80, 201-205 (1973).

MATHUR, R.S., A.B. LEAMING and H.O. WILLIAMSON: An assesment of free and conjugated estriol in uncomplicated and complicated pregnancy plasma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117, 316-320 (1973).

MILEWICH, L., C. GOMEZ-SANCHEZ, J.D. MADDEN and P.C. MACDONALD: Isolation and characterization of 5α-Pregane-3,20-dione and Progesterone in peripheral blood of pregnant women. Measurement throughout pregnancy.
Gynecol. Invest. 6, 291-306 (1975).

NACHTIGALL, L, H.M. BASSE, U. HOGSANDER and M. LEVITZ: Plasma estriol levels in normal and abnormal pregnancies. An index of fetal welfare.
Am. J. Obstet. Gynecol. 101, 638-648 (1968).

OELKERS, W., M. SCHÖNESHÖFER and A. BLÜMEL: Effects of progesterone and four synthetic prostagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man.
J. Clin. Endocrin. Metab. 39, 882-890 (1974).

PARKER, C.R., R.B. EVERETT, J.G. QUICK, P.J. WHALLEY and N.F. GANT: Hormone production during pregnancy in the primigravid patient.
I. Plasma levels of progesterone and 5α-pregnane-3,20-dione throughout pregnancy of normal women and women who developed pregnancy-induced hypertension.
Am. J. Obstet. Gynecol. 135, 778-782 (1979).

RAAB, W., G. SCHROEDER, R. WAGNER and W. GIGEE: Vascular reactivity and electrolytes in normal and toxemic pregnancy.
J. Clin. Endocrin. 1196-1201 (1956).

RODECK, C.H., S. CAMPBELL and S. BISWAS: Maternal plasma alpha-fetoprotein in normal and complicated pregnancies.
Brit. J. Obstet. Gynaecol. 83, 24-32 (1976).

SAMMOUR, M.B., H. EL-KABARITY and A.S. KHALIFA: Progesterone therapy in pre-eclemptic toxemia.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 54, 195-202 (1975).

SAXENA, B.N., K. EMERSON, A.A. SELENKOW: Serum placental lactogen (HPL) levels as an index of placental function.
New England J. Med. 281, 255-259 (1969).

SPELLACY, W.M.: Value of human chorionic somatomammotropin in managing high-risk pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynecol. 109, 588-596 (1971).

TANNICH, E.: Radioimmunologische Bestimmung des 5α-Pregnan-3,20-dion und Progesteron im arteriellen und venösen Nabelschnurblut.
Doktorarbeit, Tübingen (1983).

TERVILÄ, L., C. GOECKE and S. TIMONEN: Estimation of gestosis of pregnancy (EPH-gestosis).
Acta Obstet. Gynec. Scan. 52, 235-243 (1973).

TULCHINSKY, D. and D.M. OKADA: Hormones in human pregnancy. IV. Plasma progesterone.
Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 293-300 (1975).

TURNBULL, A.C., A.P.F. FLINT, J.Y. JEREMY, P.T. PATTEN M.J. KEIRSE and A.B.M. ANDERSON: Significant fall in progesterone and rise in oestriol levels in human peripheral plasma before onset of labor.
Lancet 1, 101-103 (1974).

VACZY, L., A. LENNER and M. FANG: The behaviour of the renin-angiotensin system in case of gravidity and of pregnancy toxemia.
Magy. Nöorv. Lap. 34, 1-7 (1971).

WATANABE, M. , C.I. MEEKER, M.J. GRAY, E.A.H. SIMS and S. SOLOMON: Aldosterone secretion rates in abnormal pregnancy.
J. Clin. Endocrin. 25, 1665-1670 (1965).

WEBER, H.: Veränderungen des HPL-Spiegels unter der Geburt bei Frauen mit ungestörter Schwangerschaft, bei der EPH-Gestose und während der medikamentösen Geburtseinleitung.
Z. Geburtsh. Perinat. 178, 450-453 (1974).

WEBER, H., S. HELLER, E. KIDESS, S. KUNZ und H. TRAUT: Das Verhalten des HPL-Spiegels im Serum und der Östriolausscheidung bei Schwangeren unter der Behandlung der EPH-Gestose mit Heparin und Complamin.
Med. Welt N.F. 23, 1948-1951 (1972).

WILLEMS, J.: Etiology of preeclampsia: A hypothesis. Obstet. Gynecol. 50, 495-499 (1977).

WINER, B.M.: Renin in Pregnancy and the menstrual cycle. J. Clin. Invest. 44, 1112 (1965).

WINTER, M., B. VELDHUYZEN and E.J. D. MEES: Failure of Progesterone to produce high blood-pressure in rabbits and rats.
The Lancet I 2, 1263-1264 (1972).

LEBENSLAUF

Persönliche Daten: Eva Klemm-Wolfgramm, geb. Klemm
geb. 10. Oktober 1951 in Stuttgart
verheiratet, 1 Kind

Schulausbildung: Hauptschule in Stuttgart von 1957-1962
Hölderlingymnasium in Stuttgart von 1962-1970

Abitur: 16. Juni 1970

Studium: - der B i o l o g i e vom WS 1970 bis SS 1975 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen
Diplomarbeit vom Oktober 1974-August 1975 im Institut für Chemische Pflanzenphysiologie der Universität Tübingen

Diplom: 27. August 1975

- der M e d i z i n vom WS 1976/77 an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen

Ärztliche Vorprüfung: 3.4.1979
1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 15.9.1980
2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 20.8.1982
3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung: 26.10.1983

Dissertationen: - in der Fakultät für Chemie und Pharmazie der Universität Tübingen unter Leitung von Frau Prof. Dr. H. Ninnemann vom Oktober 1975 bis Juli 1979

Verleihung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften: 7. August 1979

- in der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. A.E. Schindler vom Februar bis September 1981

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45